Aus der Frauenklinik der Universität Düsseldorf

(Direktor: Professor Dr. L. Beck)

Der Einfluß der mikrochirurgischen Resektion des Tubenisthmus auf die postoperative Fertilität beim Kaninchen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christiane Fischer

1981

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536502_0048

Aus der Frauenklinik der Universität Düsseldorf

(Direktor: Professor Dr. L. Beck)

Der Einfluß der mikrochirurgischen Resektion des Tubenisthmus auf die postoperative Fertilität beim Kaninchen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christiane Fischer

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. G. Arnold

Referenten

gez.: Prof. Dr. L. Beck
gez.: Dr. H.W. Schlösser

Korreferent

gez.: Prof. Dr. G. Arnold

Herrn Prof. Dr. Beck danke ich für die Überlassung des Themas und die Arbeitsmöglichkeiten an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Frantzen und Herrn Dr. Schlösser für die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und die Anregungen bei der Abfassung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung und Literaturübersicht 1

1. Einführung 1

2. Morphologie und Physiologie der einzelnen Tubenabschnitte beim Kaninchen 2

2.1 Fimbrienapparat 2

2.2 Ampulle 2

2.3 Die Übergangszonen 4

a) Ampullär-isthmische Grenzzone (AIJ) 4

b) Uterotubare Übergangszone (UTJ) 6

2.4 Isthmus 7

3. Der Einfluß mikrochirurgischer Resektionen einzelner Tubenabschnitte auf die Fertilität 17

B. Problemstellung 19

C. Material und Methoden 19

1. Versuchstiere 19

2. Operationstechnik 20

3. Infektionsprophylaxe 21

4. Artefizielle Insemination 21

5. Tötung der Tiere und Befundbeschreibung 21

6. Kontrollserie 22

D. Beschreibung der Befunde 22

1. Allgemeines 22

2. Tubenlänge und Lumendifferenz 23

3. Postoperative Verwachsungen 24

4. Postoperative Durchgängigkeit der Anastomose 25

5. Corpora lutea 26

6. Intrauterine Fruchtanlagen 27

7. Tabellen und Abbildungen 30

E. Diskussion 35

1. Der Einfluß der chirurgischen Traumatisierung auf die postoperative Fertilität nach Resektion des Isthmus 35

2. Pathologische Nidationsprodukte 38

3. Die funktionelle Bedeutung des Isthmus in der Präimplantationsphase 40

Zusammenfassung 44

Literaturverzeichnis 45

A. Einleitung und Literaturübersicht

1. Einführung

Schon etwa 800 vor Chr. findet die Tube Erwähnung in hinduistischen Schriften (McKay, 1901). Im ersten Jahrhundert vor Chr. taucht bereits bei den arabischen Autoren Hali-Abas und Avicenna eine auf Grund äußerer Merkmale grob morphologische Einteilung in Fimbrientrichter, Ampulle und Isthmus auf, die bis heute beibehalten worden ist (Greenwald, 1961). Diese Bezeichnung der einzelnen Tubenabschnitte hat später dann Ergänzung gefunden in der Benennung der Übergangszonen zwischen Uterus und Tube (uterotubal junction) und zwischen Ampulle und Isthmus (ampullary-isthmic junction). Die strukturelle Einheit des Säugetiereileiters und seine prinzipielle Bedeutung für die Reproduktion ist erstmals durch Gabriel Fallopius (1561) erkannt worden.

Sowohl die makroskopisch differenzierbaren Tubenabschnitte als auch die unterschiedlichen histomorphologischen Gegebenheiten wie Wandaufbau, Lumenweite, Gefäßarchitektur und Innervation legen die Vermutung nahe, daß den einzelnen Eileitersegmenten eine divergierende Bedeutung im Reproduktionsablauf zukommt. Den Stellenwert dieser Teilfunktionen im Gesamtablauf des Reproduktionsgeschehens zu ermitteln, ist Gegenstand zahlreicher tierexperimenteller Arbeiten und klinischer Studien. Zweck dieser Untersuchungen ist es, den Transportmechanismus der Geschlechtszellen, ihre Ernährung und den Einfluß tubarer Faktoren auf die Zygote aufzuklären.

Das Verständnis dieser Vorgänge besitzt große klinische Relevanz, erlaubt es doch, die Konsequenzen tubenchirurgischer Eingriffe bei der Frau besser abzuschätzen. Bei Fertilitätsoperationen ist die Kenntnis der Bedeutung der verschiedenen Eileitersegmente und die Erhaltung der für die Funktion unentbehrlichen Abschnitte unbedingte Voraussetzung. Selbst eine Sterilisation kann heute auf Grund der bisherigen Erkenntnisse so ausgeführt werden, daß eine erfolgreiche spätere Refertilisierung in den Bereich des Möglichen rückt.

Mit Hilfe von Modelltieren, wie dem Kaninchen, dessen Tubenphysiologie am besten erforscht ist, aber auch einer Reihe anderer Species, bemüht man sich, herauszufinden, welche speziellen Aufgaben den einzelnen Eileiterabschnitten zukommen. Obgleich es bis heute

keine unwidersprochene Hypothese über den normalen Ablauf der Reproduktionsvorgänge in der Tube gibt, existieren bereits wesentliche Erkenntnisse in Partialfunktionen.

2. Morphologie und Physiologie der einzelnen Tubenabschnitte

2.1 Fimbrienapparat

Bei der Übernahme der Eizelle vom Ovar spielen die Fimbrien die wichtigste Rolle. Durch Kontraktion und Erschlaffung der glatten Muskelfasern des Mesotubarium superius richten sie sich aus, während das Ovar sich um seine Längsachse dreht, bis der Fimbrientrichter über der Ovulationsstelle zu liegen kommt. Die cilientragenden Fimbrien bewegen sich dann langsam und rhythmisch über dem Ovar hin und her und nehmen das von Follikelsekret und Corona-radiata-Zellen umgebene Ovum in die Ampulle auf.
Verlagert man die Fimbrien vom Ovar weg, so bleibt die Eizelle auf der Ovaroberfläche haften (Clewe, 1961). Diese Tatsache wird klinisch bei der Fimbriektomie als relativ sichere Sterilisationsmethode genutzt (Kroener, 1969). Nach ampullärer Ligatur unmittelbar hinter dem Infundibulum ohne Dislocierung der Fimbrien gelangen jedoch fast alle Eizellen in den Trichter. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, daß die bei der Tubenperistaltik entstehende Saugwirkung keine wesentliche Rolle beim Ei-Auffangmechanismus spielt (Clewe und Mastroianni, 1958). Im Gegensatz dazu steht die Beobachtung, daß Kontraktionen, die etwa zur Zeit der Ovulation am oberen Teil der Ampulle einsetzen, einen so starken Sog in die Tube hinein auslösen, daß auf die Fimbrien getropftes Eidottermaterial in die Ampulle hineingezogen wird (Zimmermann, 1960).

2.2 Ampulle

Die Ampulle macht beim Kaninchen etwa die Hälfte der gesamten Tubenlänge aus (Greenwald, 1961). Sie hat im Vergleich zum Isthmus einen größeren Lumendurchmesser, eine dünnere Muskelwand und verzweigte Schleimhautfalten. Ihr Epithel besteht neben sekretorischen überwiegend aus cilientragenden Zellen.

Die Transportzeit der Eizelle durch die gesamte Tube beträgt beim Kaninchen in der postovulatorischen Phase durchschnittlich 72 Stunden (Pauerstein et al., 1974 a). Dabei wird die Ampulle selbst offensichtlich in einem Zeitraum von wenigen Minuten, höchstens aber 2 Stunden durchwandert (Chang, 1951; Greenwald, 1961; Harper, 1966; Boling und Blandau, 1971 a). Eine Abhängigkeit der Transportdauer von der hormonellen Ausgangssituation des Tieres und exogener Hormonzufuhr ist bewiesen (Greenwald, 1961; Chang und Harper, 1966; Boling und Blandau, 1971 b). Die pharmakologische Wirkung von exogenem Östrogen oder Progesteron auf den Eitransport unterliegt einer großen Variationsbreite hinsichtlich der Dosis, dem Zeitpunkt der Zufuhr, der Tiergattung und anderer Faktoren, die sich aus der angewandten Technik ergeben. Divergierende Befundangaben in der Literatur werden somit verständlich.

Die Beförderung der Eizelle durch die Ampulle soll nach Meinung vieler Autoren durch die Kontraktion der Tubenwandmuskulatur gewährleistet sein. Dabei sollen peristaltische und antiperistaltische Bewegungen das Ovum in kurzen Schüben unter Vor- und Zurückpendeln des Cumulushaufens vorantreiben. Das Aktivitätsmuster scheint aus zufälligen Bewegungen zusammengesetzt zu sein (Portnow et al., 1977). Im Gegensatz zum Isthmus unterliegen die Kontraktionen der Ampullenmuskulatur in Frequenz und Amplitude keiner erkennbaren Gesetzmäßigkeit. Kräftigere und regelmäßigere Kontraktionen nach Hormonzufuhr bewirken nicht unbedingt einen schnelleren Eitransport (Boling und Blandau, 1971 b).

Die Muskelaktivität könnte neben dem Eivortrieb die Aufgabe haben, die Entblößung der Eizelle von ihren Cumuluszellen zu erleichtern und die Befruchtung durch Mischung der Gameten zu begünstigen (Harper, 1961). Die Cilien sollen dagegen die Eizellen durch stetige Vorwärtsbewegung gegen die in Lumenmitte der Ampulle trichterwärts gerichtete Sekretströmung festhalten, so daß trotz ihrer Pendelbewegung die Hauptrichtung abovariell ist.

Nach völliger Unterdrückung der Muskelaktivität wandern Kaninchen-Ova gleichmäßig und kontinuierlich durch die Ampulle bis zur AIJ, wo sie bewegungslos stehenbleiben. Erstaunlicherweise ist die Transportzeit sowohl im Östrus als auch nach der Ovulation mit 5 bis 15 Minuten nicht länger als bei intakter Muskelaktivität

(Halbert et al., 1976; Sheridan et al., 1976). Auf Grund dieser Befunde ist auf eine wichtige Funktion der Cilien beim Eitransport zu schließen. Es scheint, als ob die Cilien nur effektiv werden können, wenn eine geeignete Angriffsfläche vorhanden ist. Künstliche Partikel werden nach Ausschalten der Muskulatur nur vereinzelt und verzögert weitertransportiert, während natürliche Eizellen, die den Cilien die Cumuluszellen als Angriffspunkt bieten, von dem ausschließlich abovariell ausgerichteten Flimmerstrom ohne Unterbrechung zur AIJ getragen werden (Gaddum-Rosse und Blandau, 1973; Halbert et al., 1976).
Der Stillstand der Ova vor der AIJ könnte eine Imprägnation begünstigen (Harper, 1961). Trotz der für Kaninchen hohen Zahl von 50 bis 60 Millionen Spermien in einem Ejakulat, die für die normale Zeugungsfähigkeit notwendig ist, dringen nur etwa 500 bis zur Ampulle vor (Braden und Austin, 1954; Thibault, 1972). Da das Kaninchen als Reflexovulator etwa 10 Stunden nach der Kopulation ovuliert, erreichen die Spermien die Ampulle vor der Eizelle, sind also noch eine bestimmte Zeit im Ampullenmilieu befruchtungsfähig.

2.3 Übergangszonen

a) Ampullär-isthmische Grenzzone (AIJ)

Als ampullary-isthmic junction wird die Transitionszone zwischen Ampulle und Isthmus bezeichnet, die morphologisch nicht exakt zu definieren ist. Nur die Blutversorgung in diesem Abschnitt weist besondere Kriterien auf: Auf der Höhe der AIJ teilt sich eine die Tube versorgende Hauptarterie, um einmal den Isthmus, zum anderen die Ampulle zu versorgen. Während am Isthmus die kleinen Blutgefäße netzartig ineinander verwoben sind, verlaufen sie an der Ampulle hauptsächlich parallel.
Nach der schnellen Wanderung durch die Ampulle verharrt die Kanincheneizelle vor der AIJ, um erst nach einem längeren Aufenthalt in Richtung auf den Uterus weitertransportiert zu werden. Die Zeit dieser Verzögerung, die allgemein als "Tube-locking" bezeichnet wird, soll zwischen 14 und 48 Stunden betragen (Greenwald 1961; Pauerstein et al., 1974 a). Trotz umfangreicher Studien konnte eine zunächst vermutete morphologische Sphincterfunktion der AIJ nicht nachgewiesen werden. Zahlreiche Untersuchungen belegen viel-

mehr, daß das "Tube-locking"-Phänomen hormonalen und nervalen Einflüssen unterliegt und die AIJ somit eher die Rolle eines funktionellen Sphincters spielt (Greenwald, 1961; Chang, 1967; Pauerstein et al., 1970 a, 1973). Eine Aufhebung der Verzögerung an der AIJ wird nach Östrogenentzug, z.B. durch Kastration und auch nach adrenerger Blockade beobachtet (Boling und Blandau, 1971b;Croxatto et al., 1973; Pauerstein et al., 1970 a).

Eine Hypothese zur Erklärung des "Tube-locking" stützt sich auf die Ergebnisse intraluminaler Druckmessungen. Durch unterschiedlich starke Kontraktion der Tubenwandmuskulatur entstehen Differenzen im Sekretdruck, der im Isthmus wesentlich höhere Werte erreicht als in der Ampulle. Der resultierende Druckgradient an der AIJ könnte ein funktionelles Passagehindernis darstellen, da er sich den die Eizelle vorantreibenden Kräften entgegenstellt (Brundin, 1964 a, b). Da die UTJ in den ersten drei postovulatorischen Tagen kein Sekret passieren läßt (Black und Asdell, 1958), entsteht außerdem ein Sekretdruck durch Rückstau in Richtung Ampulle. Die hierdurch entstehende proovarielle Sekretströmung hat im Isthmus, durch den kleineren Lumendurchmesser bedingt, eine vergleichsweise größere Kraft als nach Eintritt in die Ampulle. Die Eizelle könnte durch diesen Umstand an der AIJ blockiert werden. Gestützt wird diese Hypothese dadurch, daß der Isthmus mehr sezernierende Zellen pro Fläche aufweist als die Ampulle, die gebildete Sekretmenge also insgesamt größer ist. Der nach dem ersten Tag post ovulationem unter steigender Progesteronwirkung nachlassende Sekretionsdruck im Isthmus sowie die erhöhte Cilienaktivität ermöglichen dann die Passage der Eizellen durch diesen Abschnitt. Darüber hinaus begünstigt möglicherweise eine funktionell-morphologische Komponente die Aufhebung der Blockade. Die unter Östrogeneinfluß hoch aktiven Sekretzellen, die sich weit ins Lumen vorwölben und im Isthmus die Effektivität der Cilien nahezu aufheben, flachen sich nun ab und ermöglichen den Cilien eine bessere Kontaktaufnahme zu der Eizelle (Koester, 1969).

Die Experimente von Talo (1974) an der Kaninchentube erweisen die Existenz von Frequenzgradienten der elektrischen Entladungen in der Tubenwandmuskulatur, die im Laufe des Eizelltransportes

variieren. Die der elektrischen Stimulierung folgende Muskelaktivität bewegt einen Lumeninhalt in Richtung des abnehmenden Gradienten. Fünf Stunden nach der Kopulation ist die Frequenz am höchsten in der Eileitermitte und wird sowohl in Richtung auf den Isthmus als auch ampullenwärts niedriger. Hieraus läßt sich schließen, daß die Tubenflüssigkeit von der AIJ weggedrückt wird und den ankommenden Eizellen einen Widerstand entgegensetzt, die sie zum Stillstand bringt. Bei 17 Stunden nivellieren sich die Frequenzen dann, um bei 43 Stunden in der Ampulle anzusteigen und durch den abfallenden Gradienten in Richtung Uterus der Eizelle den Eintritt in den Isthmus zu erlauben. Nach 91 Stunden herrscht wieder die Situation wie vor der Ovulation. Demegenüber schließt Howe (1970) aus seinen Experimenten, daß ein "Tube-locking" an der AIJ nicht existiert. Die mit Hilfe einer speziellen Gefriertechnik an ihrem momentanen Aufenthaltsort immobilisierten Eizellen finden sich nämlich innerhalb von 12 bis 16 Stunden nach Ovulation entlang einer Region von 15 mm distal bis 18 mm proximal der AIJ, was der Autor als ein progressives Vordringen zum Isthmus ohne Aufenthalt deutet.

b) Uterotubare Übergangszone (UTJ)

Der Eileiter geht ohne scharfe Abgrenzung in den Uterus über. Diese Übergangszone soll nach Meinung einiger Autoren eine regulierende Funktion im Gametentransport spielen, die speciesspezifisch zu sein scheint. So stellt die UTJ für einige Tierarten eine Barriere für abgestorbene oder artfremde Spermien dar oder dient als Spermareservoir und -barriere bei Tierarten, die direkt in den Uterus ejakulieren (Leonard und Perlman, 1949).

Beim Kaninchen läßt sich an der UTJ eine rhythmische Aktivität beobachten, die selbst nach subtotaler Eileiterresektion nicht unterdrückt wird (Bonnet, 1964). Dagegen beobachten Black und Asdell (1958) keine Aktivität der Ringmuskulatur nahe der UTJ. Nach Ligatur der Tube am Fimbrientrichter während der Zeit des Eitransportes kommt es zu einer auffallenden Ausweitung der Ampulle mit Sekretflüssigkeit. Offensichtlich ist die UTJ zu diesem Zeitpunkt für die Sekrete nicht durchgängig. Das Passagehindernis könnte un-

ter diesen Umständen auch an der AIJ oder im Isthmus liegen, doch intraluminale Druckmessungen weisen auf einen Blockmechanismus an der UTJ hin (Talo, 1975). In die Tube eingeführte Ölpartikel werden nicht weiter als bis zu einer 2 bis 3 cm vor der UTJ lokalisierten Stelle transportiert und erst dann weiterbefördert, wenn sich eine größere Menge an Tubensekret hinter ihnen ansammelt. Genauso verhalten sich Kaninchen-Eizellen. Nach Einführen eines Plastikschlauches durch die UTJ lassen sich wesentlich weniger Ova in der Tube nachweisen als vorher, was auf einen höheren Anteil an weitertransportierten Eizellen schließen läßt (Black und Asdell, 1958). Die bis zu 60 Stunden post coitum ausgeprägte Dilatation des Eileiters ist nach etwa 72 Stunden als Zeichen der Öffnung der UTJ verschwunden (Black und Asdell, 1959). Der Zusammenhang mit der zu diesem Zeitpunkt in die Progesterondominanz übergehenden hormonellen Situation ist wahrscheinlich.

Bei weiteren experimentellen Transportstudien werden Eizellen niemals näher als 2 bis 3 cm von der UTJ entfernt gefunden. Dies läßt auf eine besonders schnelle und plötzliche Beförderung der Ova durch die UTJ schließen (Harper et al., 1960; Pauerstein et al., 1975). Diese Vermutung wird gestützt durch die Beobachtung, daß der uterusnahe Isthmusabschnitt und die UTJ selbst im Gegensatz zum übrigen Isthmus reich mit Cilien besetzt sind (Greenwald, 1961), die zu einer plötzlichen Steigerung der Transportgeschwindigkeit aktiv beitragen können.
Nach mikrochirurgischer tubouteriner Implantation unter Ausschaltung der UTJ sind beim Kaninchen hohe Trächtigkeitsraten zu verzeichnen (Peterson et al., 1977; Hagenbach, 1981).

2.4 Isthmus

Der Tubenabschnitt zwischen AIJ und UTJ, der Isthmus, zeichnet sich durch ein enges Lumen, eine dicke Muskelwand und eine Tunica mucosa mit einem gegenüber der Ampulle einfachen Schleimhautfaltenrelief aus.

Über die Art des Gametentransportes durch diesen Tubenabschnitt gibt es unterschiedliche Meinungen. Da die dicke Tunica muscularis den Gedanken an einen Tubentransport durch Kontraktionen der Wandmuskulatur nahelegt, konzentriert sich eine Reihe von Untersuchungen auf die Registrierung der Muskelaktivität. Die hierbei angewandten Methoden sind so unterschiedlich (Black und Asdell, 1959; Björk, 1959; Greenwald, 1963; Howe, 1970), daß die Ergebnisse nicht immer vergleichbar sind. Überwiegend wird ein Aktivitätsmuster aus segmentalen peristaltischen und antiperistaltischen Kontraktionen beschrieben (Hodgson et al., 1977).

Das Motilitätsmuster des Isthmus unterliegt zyklusabhängigen Schwankungen und unterscheidet sich deutlich von dem der Ampulle. Beim Kaninchen werden im Östrus bis zu einem Tag nach Ovulation Isthmuskontraktionen gefunden, die bei gleicher Frequenz jene der Ampulle in Regelmäßigkeit und Amplitude weit übertreffen. In der postovulatorischen Phase überwiegt zwar die Amplitude im Isthmus weiterhin, wird aber sehr viel unregelmäßiger (Westman, 1959; Greenwald, 1963). Ein spezifischer Zusammenhang mit dem Eitransport ist in diesem Zyklusabschnitt also nicht zu erkennen. Black und Asdell (1959) messen dagegen in der postovulatorischen Phase hohe Amplituden in der Ampulle, während die Kontraktionen des Isthmus bei gleicher Frequenz sehr viel kleinere Amplituden aufweisen. Obwohl sowohl kleine als auch große Östrogengaben eine Persistenz des für den Östrus typischen Motilitätsmusters im Isthmus bewirken (Greenwald, 1963), wird nach Gabe geringer Dosen die Wanderung der Eizelle beschleunigt, nach hohen Dosen aber verzögert (Greenwald, 1961). Die Transportgeschwindigkeit ist also nicht direkt abhängig von einer Änderung des Kontraktionsmusters.

Während bei unbehandelten Kaninchen und bei ovarektomierten Tieren mit kombinierter Östrogen- und Progesteronsubstitution keine Schrittmachertätigkeit eines bestimmten Eileiterbezirkes nachzuweisen ist (Brundin und Talo, 1972), findet sich bei kastrierten, nur östrogensubstituierten Kaninchen ein elektrischer Schrittmacher in einer Region um die AIJ, wo die adrenerge Innervation besonders dicht ist (Talo und Brundin, 1971). Von dort breitet sich die elektrische Erregung sowohl in Richtung auf den Isthmus als

auch auf die Ampulle aus. Im Isthmus zieht sie regelmäßige Druckwellen mit hoher Amplitude und Anstiegsgeschwindigkeit nach sich. Die Frequenz der elektrischen Entladungen ist an der AIJ doppelt so hoch wie in der Ampulle. Offensichtlich begünstigt Östrogen die Fortleitung der elektrischen Aktivität im Isthmus und damit die Stärke der Muskelkontraktionen, während Progesteronzufuhr oder Östrogenentzug diese behindert.
Die ursprünglich allein der AIJ zugeschriebene Rolle als Regulator der Transportgeschwindigkeit scheint der Isthmus insgesamt zu übernehmen. Die Verteilung von radioaktiven Goldspheren, die die AIJ kurze Zeit nach Einbringen in das Tubenostium erreichen, den Isthmus dann aber nur noch in kleinen Schüben überwinden, läßt auf einen langsamen Transport in diesem Abschnitt schließen (Harper et al., 1960). Eine große Standardabweichung vom Mittelwert des zurückgelegten Weges zu einem bestimmten Zeitpunkt nach gleichzeitigem Einbringen der Partikel zeigt eine gleichmäßige Verteilung der Spheren im Eileiter an. Talo (1975) schließt aus Druckmessungen in allen Eileiterabschnitten, daß zumindest die gesamte uterusnahe Isthmushälfte eine Sphinkterkapazität habe.

Andererseits spielt die Beziehung zwischen Teilchengröße und Isthmuslumen unter Umständen eine regulative Rolle für die Wanderungsgeschwindigkeit. Da die befruchtete Kanincheneizelle auf dem Weg durch den Isthmus im Gegensatz zu anderen Säugetiereizellen eine komplexe Polysaccharidschicht, das Mucolemm, anlagert und im Durchmesser daher auf mehr als das Doppelte wächst (Adams, 1958), könnte sie im engen Isthmuslumen mechanisch gebremst werden. Darauf weist auch die Beobachtung hin, daß verzögert transportierte Eizellen eine signifikant dickere Mucinschicht aufweisen als frühzeitig, das heißt nach 48 Stunden in den Uterus übertretende Zygoten (Croxatto et al., 1973). Weitere Untersuchungen über den Einfluß des Teilchendurchmessers auf die Schnelligkeit der Passage zeigen, daß Partikel von 100 /u nicht verzögert werden, während solche von 200 /u, also natürlicher Eizellgröße, sowohl an der AIJ als auch im Isthmus aufgehalten werden (Hodgson et al., 1976). Es ist auch denkbar, daß die Eizelle, deren Durchmesser den des Isthmuslumens übersteigt, durch Dehnung der Tubenwand die innere Ringmuskelschicht stimuliert und so ihren eigenen Weitertransport bewirkt

(Talo und Brundin, 1971).

Mit Hilfe von quantitativen Messungen des Lumendurchmessers zu verschiedenen Zeitpunkten des Zyklus weisen Blair und Beck (1976) eine sphinkterähnliche Funktion des gesamten Isthmus beim Kaninchen nach. Die beobachtete Konstriktion dieses Abschnittes während der postovulatorischen Phase stimmt genau mit der Zeit des Eizellstillstandes in der Tube überein. Zwischen 8 und 16 Stunden nach einer HCG-Injektion, die beim Kaninchen mit einer Latenz von etwa 10 Stunden eine Ovulation auslöst, beginnt die Verengung des Isthmuslumens, die bei 56 Stunden, also etwa 2 Tage nach Ovulation, ein Maximum erreicht. Danach erweitert sich das Lumen wieder durch Relaxation des muskulären Tonus und erlaubt den Eintritt der Eizellen in den Isthmus. Zusätzliche Behandlung mit Östrogen verstärkt den konstriktorischen Effekt erheblich, während sich nach vorheriger Progesterongabe überhaupt keine Verengung einstellt. Diese Beobachtung stützt die Hypothese, daß Östrogen den Aufenthalt der Eizelle in der Tube verlängert. Allerdings machen Pauerstein und Mitarbeiter (1974 a) die Gegendarstellung, daß die durch Östrogen bewirkte Verzögerung nicht auf einer Konstriktion des gesamten Isthmus beruht, sondern die Isthmuspassage nach einer Blockade ausschließlich an der AIJ mit normaler Geschwindigkeit verläuft. Progesteron soll dagegen sowohl an der AIJ als auch im uterusnahen Isthmus im Sinne einer Transportbeschleunigung wirken.

Die vermutete Sphinkterfunktion des Isthmus steht wahrscheinlich unter der Kontrolle des sympathischen Nervensystems (Brundin, 1964, 1965; Martin et al., 1970), das wiederum einer Beeinflussung durch die Sexualhormone unterliegt (Kok, 1925). Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse der Hormonwirkung auf die Tubenmotilität hinsichtlich Dosis und Zeitpunkt der Zufuhr könnten auf eine unterschiedliche adrenerge Reaktion in Isthmus und Ampulle zurückzuführen sein. Der Effekt einer exogenen Hormonapplikation hängt ab vom Gleichgewicht zwischen der Zahl der a- und ß-Rezeptoren und dem Ausmaß ihrer Stimulation, das wiederum abhängig ist von dem Östrogen/Progesteron-Gleichgewicht (Gould, 1974). Der Isthmus hat im Gegensatz zur Ampulle eine sehr dichte adrenerge Innervation (Brundin, 1965; Pauerstein et al., 1974 b). Der Anteil der ß-Rezeptoren überwiegt hier bei weitem die Zahl der a-Rezeptoren (Brundin, 1969; Heilman et

al., 1972). Unter dem Östrogeneinfluß zum Zeitpunkt der Ovulation führt möglicherweise die starke Erregung der auf dieses Hormon vermehrt ansprechenden a-Rezeptoren durch Konstriktion der Ringmuskeln zur Schließung des Isthmuslumens. Die nach der Ovulation ansteigende Progesteronwirkung, die nach 3 bis 4 Tagen ihren Höhepunkt erreicht, läßt durch das bevorzugte Ansprechen der ß-Rezeptoren die Isthmuswand dann nach etwa 2 Tagen soweit erschlaffen, daß die Eizelle passieren kann (Higgs und Moawad, 1974).

Pauerstein und Mitarbeiter (1970 b) erzielen durch Blockade der a-Rezeptoren einen Antagonismus des östrogenbedingten "Tube-locking". Bei Gabe von adrenergen Antagonisten oder Entzug des endogenen Neurotransmitters Norepinephrin durch chirurgische oder chemische Denervierung wird die Verzögerung des Eitransportes fast völlig aufgehoben (Bodkhe und Harper, 1972; Polidoro et al., 1973; Eddy und Black, 1974; Pauerstein et al., 1974 b). Obwohl die östrogeninduzierte Verzögerung und die progesteronprovozierte Beschleunigung der Eizelle durch das Fehlen des Neurotransmitters bei sympathischer Denervierung bzw. Sympathektomie aufgehoben wird (Pauerstein et al., 1974 b), kommt es zu keiner Beeinträchtigung der Fertilität (Hodgson et al., 1975; Henderson et al., 1976). Dieses Ergebnis veranlaßt die Autoren zu der Vermutung, daß entweder das adrenerge System doch keine essentielle Rolle beim Eitransport spielt oder andere Kontrollsysteme der Tube die adrenerge Funktion kompensieren können. Pauerstein (1975) kommt ebenfalls zu dem Schluß, daß adrenerge Mechanismen eine relativ geringe Bedeutung in der Regulation des normalen Eitransportes haben, dagegen den pharmakologischen Effekt einer Steroidbehandlung beeinflussen. Für eine unwesentliche Rolle des sympathischen Nervensystems spricht, daß nach Autotransplantation des Ovars und der Tube mit entsprechender Unterbrechung der nervalen Versorgung eine normale Schwangerschaft auftreten kann (Winston et al., 1974).
Es ist nicht ganz klar, welche Faktoren das "Tube-locking" beenden. Gomez und Croxatto (1977) beschreiben beim Kaninchen 26 Stunden nach artefiziell induzierter Ovulation eine Aufhebung des Blocks für 16 Stunden.

Neben der Muskelaktivität soll auch die Cilienströmung im Isthmus für den Gametentransport eine wichtige Rolle spielen. Die Flimmerrate, die beim Kaninchen im Östrus etwa 1500 Cilienschläge pro Minute beträgt (Greenwald, 1961), steigt nach der Kopulation langsam an und erreicht am 2. und 3. Tag eine um 20 % erhöhte Rate (Borell et al., 1957). Diese gesteigerte Cilienaktivität bleibt auch nach der intrauterinen Eizell-Implantation während der Periode der maximalen Hormonausschüttung durch das Corpus luteum erhalten. Ein Unterschied in der Flimmerrate zwischen den einzelnen Tubenabschnitten ist nicht festzustellen. Da auch noch nach der Implantation eine verstärkte Flimmerung besteht, ist es unwahrscheinlich, daß der Partikel selbst diese durch einen physikalischen Reiz auslöst. Daher wird eine hormonelle Abhängigkeit dieses Vorgangs diskutiert. Eine aktive Rolle der Cilien beim Gametentransport lassen auch die Untersuchungen von Harper und Mitarbeitern (1960) vermuten. So werden als Surrogate verwendete radioaktive Goldspheren im Vergleich zu natürlichen Ova langsamer transportiert, vermutlich, weil sie im Gegensatz zur Eizelle von keiner Zellschicht umgeben sind. Blandau (1969) unterstreicht ebenfalls die Bedeutung der Granulosazellen als Angriffspunkt der Cilien beim Transportvorgang.
Die Richtung des Cilienschlages ist im allgemeinen abovariell. 1972 beschreibt Blandau aber eine Zone von proovariell schlagenden Cilien im uterusnahen Isthmusabschnitt des Kaninchens. Der Gedanke an eine essentielle Unterstützung des Spermientransportes durch diese proovarielle Strömung läßt sich jedoch nicht uneingeschränkt aufrechterhalten, da auch der Frosch, dessen Eizellen außerhalb des Körpers befruchtet werden, eine solche umgekehrte Cilienströmung an gleicher Stelle aufweist (Yamada, 1952). Stattdessen ist es denkbar, daß das Ei durch die entgegengesetzten Antriebskräfte in Rotation gehalten wird, was eine gleichmäßige Ablagerung der Mucinschicht im Isthmus begünstigen könnte (Yamada, 1952).
Während in der Ampulle nach Ausschaltung der Muskelaktivität auf die Mucosa gesetzte Partikel durch die ausschließlich abovariell schlagenden Cilien relativ schnell und gleichmäßig zur AIJ getragen werden (Halbert et al., 1976), ist ihr Verhalten im Isthmus völlig verschieden. Gaddum-Rosse und Blandau (1973), die die Existenz von gegenläufigen Cilienströmungen im Isthmus des Kaninchens

ebenfalls nachweisen, beobachten eine taumelnde oder rotierende Bewegung der Partikel zwischen und auf den Schleimhautfalten. Entsprechend ist die Transportgeschwindigkeit etwas langsamer als in der Ampulle. Die Auswirkungen des Cilienschlages in den unterschiedlichen Tubenregionen ist eng korreliert mit Variationen des Mucosa-Faltenreliefs.

Der Ciliengegenstrom im Isthmus variiert in Kraft und Ausmaß zwischen den einzelnen Tieren derselben Species, findet sich aber im allgemeinen nur im uterusnahen Viertel bis Drittel des Isthmus und ist auf ein bis zwei Falten begrenzt. In-vitro-Studien an isolierten Tuben zeigen, daß künstliche Partikel, die im mittleren Isthmussegment auf die Schleimhaut gesetzt werden und zunächst unter Taumelbewegungen kurze Strecken in beide Richtungen zurücklegen, nach Erreichen der Gegenströmung wieder zurücktransportiert werden. Bei Berieselung der Oberfläche mit Flüssigkeit läßt sich dieser Effekt nicht mehr beobachten. Echte Kaninchenei-zellen allerdings, die mitsamt ihrer Mucinschicht auf die Mucosa irgendeines Isthmusabschnittes aufgelegt werden, lassen neben einer rotierenden Bewegung keine Tendenz zu einem Transport in die eine oder andere Richtung erkennen (Gaddum-Rosse und Blandau, 1973). Die Autoren schließen daraus auf eine untergeordnete Bedeutung der Cilien gegenüber der Isthmusmuskulatur. Aus diesen Untersuchungen läßt sich kein Zusammenhang zwischen Flimmeraktivität und endokrinem Status des Tieres herstellen.

Eine entscheidende Funktion kommt dem Isthmus bei der Spermienwanderung zu. Die Samenzellen erreichen die Tube nach Überwindung von Vagina, Cervix und Uterus nach einigen Stunden und durchwandern dann den Isthmus schneller, als durch reine Eigenbeweglichkeit erklärbar wäre (Mastroianni und Goodell, 1976). Ein aktiver Transportmechanismus ist daher wahrscheinlich an der Ascension beteiligt, umso mehr, da die Spermien gegen eine kräftige Flimmerströmung anschwimmen müssen. Allerdings ist die Eigenbeweglichkeit der Spermien nicht von nebensächlicher Bedeutung. Abgetötete Samenzellen, die in die UTJ eingebracht werden, erreichen nicht einmal die isthmusnahe Ampulle, während intakte Spermien bis in die trichternahe Ampulle vordringen (Dauzier, 1959). Als zusätzliche Antriebskräfte werden die proovarielle Sekretströmung und segmentale Muskelkontraktionen diskutiert, während die Cilien wahrscheinlich für eine

breitere Verteilung der Spermien in der Tube sorgen (Kneer und Cless, 1951). Möglicherweise ist auch die Cilienströmung ein Antriebsmechanismus, denn durch das enge Isthmuslumen wird selbst ein schwacher Cilienstrom effektiv (Gaddum-Rosse und Blandau, 1973). So könnte die reguläre, das heißt abovarielle Cilienaktivität dafür verantwortlich sein, daß selbst umgekehrte Spermienwanderung möglich ist, wie die Anwesenheit einer großen Zahl von Samenzellen in der Tube und sogar im Uterus nach intraperitonealer Insemination beweist (Mroueh und Mastroianni, 1966).

Dem Isthmus wird außerdem die Rolle einer Spermienbarriere zugeschrieben, die mit für den Verlust von 99 % aller Samenzellen eines Ejakulats verantwortlich ist und so einer polyspermischen Befruchtung vorbeugen soll. Da die Samenflüssigkeit des Kaninchens reicher an Enzymen für die Zuckeraufspaltung ist als die Tubensekrete, scheint das Tubenmilieu primär keine optimalen Bedingungen für das Überleben der Samenzellen zu bieten (Thibault, 1972).

Overstreet und Cooper (1975) beobachten eine verminderte Spermienmotilität im Isthmus der Kaninchentube, verglichen mit der großen Beweglichkeit der in der Ampulle ankommenden Samenzellen. Von den nicht beweglichen Spermien weisen die meisten morphologische Veränderungen des Akrosoms oder seinen völligen Verlust auf. Solche pathologischen Gametenformen finden sich zu 15 % in Spermaflüssigkeit, die aus dem Uterus oder der Ampulle gewonnen wird, zu mehr als 50 % aber in der aus dem Isthmus entnommenen. Beweglich sind Spermien mit defekter oder fehlender Akrosomkappe nur in der Ampulle. Möglicherweise ist das Isthmusmilieu für diese Defekte verantwortlich. Zumindest eliminiert es teilweise die pathologischen Formen, offensichtlich durch Beeinträchtigung ihrer Beweglichkeit, so daß nur Spermien mit den stabilsten Membraneigenschaften überleben und in die Ampulle weiterwandern können. Dies würde eine natürliche Selektion bedeuten. Die Vermutung, daß der Isthmus die Anzahl der Spermien reduziert, stützen Hunter und Leglise (1971) durch chirurgische Resektion dieses Abschnittes bei Kaninchen und Schweinen. Sie finden postoperativ eine hohe Rate an mehrfach befruchteten Eizellen, die nicht lebensfähig sind und schon früh ab-

sterben (Bomsel-Helmreich, 1965).
Die Schleimhaut des Isthmus enthält einen hohen Prozentsatz an Sekretzellen, die zum Teil aktiv Komponenten der Sekretflüssigkeit ins Lumen sezernieren. Da die Eizelle auf ihrer Wanderung durch den Eileiter nicht autark ist, sondern arm an Reservesubstanzen (Stegner, 1965), ist sie auf eine Stoffwechselbeziehung zum umgebenden Milieu angewiesen (Friz, 1959; Koester, 1964). Durch die spezielle Zusammensetzung der Tubenflüssigkeit werden anscheinend spezifische Bedingungen für die Forderungen der Ei- und Samenzellen geschaffen. Ob hierbei dem Isthmus oder anderen Tubenabschnitten eine besondere Bedeutung zukommt, ist trotz umfangreicher Studien nicht ganz geklärt.
Die Stoffabgabe in der Tube verläuft in einer Sekretionswelle, deren Gipfel die wandernde Eizelle begleitet, welche stufenweise ihren Stoffwechsel dem Nährstoffangebot anpaßt (Stegner, 1965). Möglicherweise ist die exakte zeitliche und örtliche Synchronisation von Substratforderung des Eis und Stoffzufuhr durch das Tubensekret für die regelrechte Keimentwicklung von vitaler Bedeutung.
Im Isthmus wird dem vorüberwandernden Ei die dicke Mucinschicht angelagert (Brower und Anderson, 1969; Greenwald, 1962), die das Ei vor zu später Imprägnation durch die Samenzellen schützt. Eine Ligatur der Tube an der AIJ, die den Morulae den Eintritt in den Isthmus verwehrt, verhindert die Bildung des Mucinmantels (Stone und Hamner, 1977). Eine reduzierte Ablagerung von Mucin um die Blastozyste hemmt aber ihre normale Entwicklung (Greenwald, 1962). Außerdem ist das Eindringen der Spermien noch 72 Stunden nach Ovulation möglich (Chang, 1952), was eine polyspermische Befruchtung bedeuten könnte. Die Dicke des Mucinmantels ist allerdings kein Kriterium für eine normale Implantation, da Morulae mit sehr dünner Polysaccharidschicht, die der Ampulle entnommen und direkt in ein Uterushorn verpflanzt werden, sich normal entwickeln können (Stone und Hamner, 1977).
Es gibt kaum Hinweise darauf, ob das Sekretionsprodukt des Isthmus für die Entwicklung des Embryos eine spezifische Bedeutung hat. Die meisten Sekretanalysen erlauben keine Zuordnung zu bestimmten Tubenabschnitten. Die Frage, ob verlorengegangene Sekretionsareale durch die übrigen ohne Nachteile kompensiert werden können oder ob

sie Ausfallserscheinungen nach sich ziehen, ist daher nicht zu beantworten. Stone und Hamner (1977), die hormonale und regionale Einflüsse des Eileiters auf Kaninchenembryonen untersuchen, glauben, daß jede Region der Tube in einer spezifischen Weise auf Hormonstimuli wirkt. Die von einem Spendertier gesammelten Eizellen werden im Eileiter eines Empfängertieres entweder durch Ligatur an der UTJ der ganzen Tube oder durch Ligatur an der AIJ nur der Ampulle ausgesetzt. Die nach 50 Stunden Inkubation in diesen Abschnitten in die Uterushörner von 1-Tag-scheinträchtigen Tieren eingepflanzten Morulae entwickeln sich völlig normal. Bei der Verpflanzung in 10-Tage-scheinträchtige Tiere werden trotz erfolgreicher Embryonalentwicklung weniger Implantationen beobachtet. Dies ist wesentlich auffälliger bei der in der ganzen Tube inkubierten Eizellen als bei den aus der Ampulle stammenden. Die Autoren vermuten eine nachteilige Wirkung des Isthmus durch eine subtile, aber kritische Veränderung gewisser Bestandteile seiner Sekretflüssigkeit während fortgeschrittener Schwangerschaft, die eine nicht zeitgerechte Embryonalentwicklung erschweren.

3. Der Einfluß mikrochirurgischer Resektionen einzelner Tubenabschnitte auf die Fertilität

Mit Hilfe mikrochirurgischer Techniken ist es möglich geworden, die durch physiologische und biochemische Studien erarbeiteten Hypothesen über die Partialfunktionen bestimmter Eileiterabschnitte am Kaninchen zu überprüfen.

So erzielen Paterson und Wood (1974) nach einfacher Durchtrennung der Tube und mikrochirurgischer Reanastomosierung beim Kaninchen eine Trächtigkeitsrate von 60 %. Durch weitere Verfeinerung der Technik und Einführung neuer reaktionsarmer Nahtmaterialien läßt sich dieses Resultat bei entsprechendem operativen Training auf über 90 % verbessern (Winston, 1975; Oelsner et al., 1981). Diese Ergebnisse beweisen, daß keine Fertilitätsminderung durch den Eingriff an sich provoziert wird. Die technischen Voraussetzungen zu einer Ausdehnung der chirurgischen Experimente auf ganze Tubenabschnitte sind somit gegeben.
Nach mikrochirurgischer Resektion der AIJ und Reanastomosierung von Ampulle und Isthmus wird eine Trächtigkeitsrate von 88 % erzielt (Winston et al., 1977). Eddy und Mitarbeiter (1977) erreichten in entsprechenden Experimenten sogar 100 % Trächtigkeiten. Daraus schließen die Autoren, daß das Fehlen der AIJ die Fertilität nicht maßgeblich beeinflußt. In beiden Untersuchungen ist allerdings der Nidationsindex auf der operierten Seite niedriger als auf der Kontrollseite. Das durch Östrogengabe verstärkte "Tube-locking" wird ebenfalls nicht durch eine Resektion der AIJ verändert.
72 Stunden nach einer ovulationsauslösenden HCG-Injektion und einer größeren Östradioldosis finden sich die Eizellen in den operierten Tuben nahe der Anastomosenstelle, vergleichbar der Lokalisation an der AIJ in den intakten Eileitern (Eddy et al., 1978 a).

Die Implantation des Isthmus in das Uterushorn zur Ausschaltung der UTJ scheint ebenfalls keine wesentlichen Auswirkungen auf die Fertilität zu haben (Hagenbach, 1981), wenn auch die Implantationsrate auf der operierten Seite niedriger ist (David et al., 1969).

Die Kürzung der Ampulle um verschiedene Längen von 5 % bis 90 % resultiert in einem linearen und steilen Abfall der Schwangerschaftsrate. Der Nidationsindex, der sich aus dem Zahlenverhältnis der implantierten Eizellen zu den Ovulationen errechnet, fällt ebenfalls stark von 80 % auf 1 % ab. Der so ausgedrückte Funktionsverlust ist proportional zur Länge des entfernten Ampullenanteils. Bei der Resektion von mehr als 70 % der Ampulle sind keine Schwangerschaften mehr festzustellen (Boeckx et al., 1979).

Nach doppelter Durchtrennung der Ampulle im Abstand von 1 cm und Drehung des resezierten Segmentes um 180° sinkt die Fertilität praktisch auf Null. Das Ei wird zwar befruchtet, kann aber auf seiner Wanderung nicht den jetzt proovariell ausgerichteten Cilienstrom des reimplantierten Stückes überwinden (Eddy et al., 1978 b; McComb und Gomel, 1979). Dieses Experiment unterstreicht die Bedeutung der Cilien beim Eizelltransport in der Ampulle.

Der gleiche Versuch ergibt beim Isthmus keine nennenswerte Einschränkung der Schwangerschaftsrate. Dies könnte die durch physiologische Studien erarbeitete Hypothese bestätigen, daß der Transport der Eizelle in diesem Abschnitt hauptsächlich durch Muskelkontraktionen gewährleistet wird. Das Motilitätsmuster wird bei der Drehung eines Isthmussegmentes um 180° nicht beeinflußt (Eddy et al., 1976).

Schon 1971 entfernen Hunter und Léglise den gesamten Isthmus bei Kaninchen und Schweinen. Diese, allerdings nicht mikrochirurgisch durchgeführten Experimente, ergeben, daß eine Befruchtung in den operierten Tuben nicht nur möglich, sondern auch die Teilungsrate der befruchteten Eizellen gleich der auf der Kontrollseite ist. Es findet sich aber eine hohe Rate an mehrfach befruchteten Eizellen, die sich als nicht lebensfähig herausstellen. Die Zahl der Implantationen ist also zwangsläufig niedriger.

Die stufenweise Kürzung des Isthmus von 5 % bis 50 % seiner Gesamtlänge ändert nicht den Prozentsatz der trächtigen Tiere, resultiert aber in einem linearen Abfall des Nidationsindexes. Bei Kürzung über mehr als die Hälfte der Isthmuslänge fällt die Trächtigkeitsrate auf 60 % ab, bleibt aber dann, auch bei Resektion des gesamten Isthmus, auf diesem Niveau stehen, während der Nidationsindex weiter sinkt (Boeckx et al., 1979). Die Beeinträchtigung der Fer-

tilität ist also geringer als bei analogen Versuchen an der Ampulle. Die Ampulle scheint somit das für den Reproduktionsablauf in der Präimplantationsphase essentielle Tubensegment zu sein.

B. Problemstellung

Die in der Literatur zitierten Arbeiten geben erste Hinweise über den Stellenwert der einzelnen Tubenabschnitte innerhalb des Reproduktionsablaufs. Die Experimente sind allerdings zumeist an nur wenigen Tieren durchgeführt worden. So sind die Ergebnisse über die Totalresektion des Isthmus (Boeckx et al., 1979) an nur 5 Kaninchen belegt. Eine detaillierte Analyse der Befunde fehlt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, an einer größeren Zahl von Versuchstieren durch Resektion des gesamten Isthmus und Reanastomosierung die funktionelle Bedeutung dieses Tubenabschnitts für die Fertilität anhand der postoperativen Trächtigkeits- und Implantationsraten zu untersuchen. Darüber hinaus soll der Einfluß der mikrochirurgischen Technik selbst auf mögliche Funktionsstörungen an der Tube untersucht werden.

C. Material und Methoden

1. Versuchstiere

Es wurden insgesamt 35 geschlechtsreife virginelle Chinchilla-Bastard-Kaninchen verwendet, deren Gewicht bei Versuchsbeginn mindestens 1,5 kg betrug. Alle Tiere waren bei konstanter Raumtemperatur in Einzelkäfigen untergebracht und jeden Tag 12 Stunden künstlichem Licht ausgesetzt. Leitungswasser und Standardfutter (Pellets) standen ihnen ad libitum zur Verfügung. Nach einer mindestens dreiwöchigen Eingewöhnungszeit wurden die Tiere operiert.

2. Operationstechnik

Die Anaesthesie erfolgte mit einer intramuskulär verabreichten Injektion von Ketamin-HCL (Vetalar^{R}) und Xylazin (Rompun^{R}) im Mischungsverhältnis 1:1, wobei je nach Körpergewicht 1,6 bis 2,0 ml gegeben wurden. Die Narkose wurde unterhalten durch eine Halothan-Sauerstoff-Maskenbeatmung.

Nach Entfernung der Behaarung im Operationsgebiet wurde das Abdomen durch eine dextrolaterale Flankeninzision eröffnet, die Tube und das Ovar der gleichen Seite schonend hervorluxiert und auf einem feuchten Gazestreifen gelagert.

Mit Hilfe eines Fadens wurde die Gesamttubenlänge zwischen UTJ und Fimbrientrichter gemessen und vermerkt. Alle weiteren Schritte erfolgten unter dem Operationsmikroskop (Op-Mi 6, Fa. Zeiss) bei 6-40-facher Vergrößerung und unter Verwendung des üblichen mikrochirurgischen Instrumentariums.

Nach Markierung der UTJ und AIJ mit Tubenklemmen (Winston) erfolgte die Skelettierung des Isthmus aus dem peritubaren Fett- und Bindegewebe. Auftretende Blutungen wurden mit der bipolaren Mikrokoagulationspinzette (Bipolator Fisher-med) koaguliert.

Nach Freipräparation wurde der Isthmus zwischen beiden Klemmen mit der Schere scharf durchtrennt, reseziert, und seine Länge notiert. Auf den Schnittflächen sichtbare Blutungen wurden bipolar thermokoaguliert.

Anschließend erfolgte eine zweischichtige Anastomose, wobei die Tunica muscularis mit durchschnittlich 4-5, die Tunica serosa mit 6-8 Einzelknopfnähten vereinigt wurde. Als Nahtmaterial wurde 10x0-Nylon (Fa. Ethicon) verwendet. Ein Polyäthylensplint zur Erleichterung der Anastomosennaht war bei 3 Tieren erforderlich. In einigen Fällen wurden in Nachbarschaft der Anastomose im Fettgewebe entstandene Gewebsläsionen mit 8x0- oder 6x0-Prolene-Einzelknopfnähten gedeckt.

Während der gesamten Operationszeit wurden die eviscerierten Organe mit Ringer-Lactat-Lösung berieselt, um eine adhaesionsfördernde Austrocknung der Serosa und Koagelbildung zu vermeiden.

Nach Rückverlagerung der Tube und des Ovars in die Bauchhöhle wurde das Abdomen zweischichtig mit einer fortlaufenden 2x0-Dexon-Naht verschlossen.

3. Infektionsprophylaxe

Da die Operation nicht unter sterilen Bedingungen erfolgte, erhielten alle Tiere unmittelbar post operationem eine subkutane Injektion von 1 ml Chloramphenicol (Paraxin^{R}). Am 2. und 3. Tag nach der Operation wurde ihnen jeweils 0,5 ml des gleichen Präparats verabreicht. Nach einer dreiwöchigen Erholungsphase wurden die Tiere künstlich befruchtet.

4. Artefizielle Insemination

Um fertilitätsbeeinträchtigende Faktoren und von der Jahreszeit abhängige Ovulationsschwankungen zu umgehen, wurden alle Tiere nach Gabe von 150 I.E. HCG (Primogonyl^{R}) zur Ovulationsinduktion artefiziell inseminiert. Dabei wurde der Samen eines fertilen Bockes mit Hilfe einer artefiziellen Vagina gewonnen und nach Verdünnung und mikroskopischer Überprüfung mit einer Glaspipette in die Vagina des Weibchens appliziert.
Eingetretene Trächtigkeiten wurden durch Palpation des Abdomens ab dem 16. Tag post inseminationem ermittelt. War mehr als 3 Wochen nach der Befruchtung palpatorisch keine Trächtigkeit eingetreten, wurde die Insemination solange wiederholt, bis eine Schwangerschaft palpatorisch gesichert war.
Da aufgrund des Tastbefundes nicht sicher entschieden werden konnte, ob es sich um Implantationen auf der operierten oder der kontralateralen Seite handelte, wurden die Tiere bei einem positiven Befund in jedem Fall getötet.

5. Tötung der Tiere und Befundbeschreibung

Die Tötung erfolgte mit einer intravenösen, in die Ohrvene applizierten Überdosis von Ketamin-HCL (Vetalar^{R}) und Xylazin (Rompun^{R}). Nach breiter Eröffnung des Bauchraums durch einen Medianschnitt wurde das Abdomen inspiziert und der Situs skizzenhaft beschrieben. Festgehalten wurden makroskopisch sichtbare allgemeine Veränderungen im Bauchraum sowie spezielle morphologische Alterationen im Anastomosengebiet. Die Lokalisation und der Schweregrad

von Adhaesionen wurde besonders vermerkt. Die Implantationen auf beiden Seiten wurden gezählt und der Entwicklungszustand der Feten nach Eröffnung der Uterushörner miteinander verglichen. Abgestorbene und in Resorption befindliche Fruchtanlagen sowie Plazentome ohne erkennbare fetale Anteile wurden gesondert aufgeführt. Bei einem Teil der Tiere wurden die Ovulationsstigmata bzw. frischen Corpora lutea auf der operierten und der kontralateralen Seite gezählt und vermerkt.
Die Durchgängigkeit der Anastomose wurde mit Hilfe von in das Uterushorn injiziertem Methylenblau überprüft. Als einwandfreie Durchgängigkeit galt das prompte Austreten des Farbstoffs aus dem Tubentrichter.

6. Kontrollserie

Zur Überprüfung des Einflusses der Operationstechnik auf die Fertilität wurden die Ergebnisse von 20 Chincilla-Bastard-Kaninchen verwendet, bei denen unter gleichen Versuchsbedingungen nach einfacher Durchtrennung eine isthmische Anastomose durchgeführt wurde. Die Befunde bei diesen Tieren wurden im Rahmen eines mikrochirurgischen Trainingsprogramms erhoben.

D. Beschreibung der Befunde

1. Allgemeines

Insgesamt wurden 35 Chinchilla-Bastard-Kaninchen operiert. Die ermittelten Daten sind protokollarisch in den Tabellen 1-4 wiedergegeben.
Alle Tiere überlebten den etwa zweistündigen Eingriff ohne erkennbare Komplikationen. Postoperativ zeigten sich keine sichtbaren Heilungsstörungen im Bereich der Laparotomiewunde. In keinem Fall war es zu einer Anastomosendehiszenz gekommen.
Nach bereits erfolgter Insemination starben 2 Kaninchen (Tier

Nr. 19 und Tier Nr. 24) an einer Allgemeininfektion und konnten zur Ergebnisanalyse nicht herangezogen werden. Ein weiteres Tier (Nr. 29) erkrankte post inseminationem an einem Kieferabszeß, konnte aber kurz nach dem Spontantod noch laparotomiert werden. Es wurde wegen beidseitiger zeitgerecht entwickelter Trächtigkeit in der Auswertung mit berücksichtigt.
Bei 5 Tieren (Nr. 1, 5, 12, 13, 16) fanden sich trotz eines positiven Palpationsbefundes weder auf der operierten noch auf der Kontrollseite nach der Tötung intrauterine Fruchtanlagen.
4 Kaninchen (Nr. 6, 18, 25, 33) mußten bis zu dreimal inseminiert werden, bevor eine Trächtigkeit eintrat.

2. Tubenlänge und Lumendifferenz

Im allgemeinen traf es zu, daß leichtere Tiere eine kürzere Tube aufwiesen. Andererseits war die Tubenlänge abhängig von der Zyklusphase. So zeigten Kaninchen, die sich zum Zeitpunkt der Operation in der präovulatorischen Phase befanden, relativ lange, hydropische Eileiter. Die Gesamtlänge der Tube variierte zwischen 6,5 und 14,5 cm (Tab. 1), wobei der Häufigkeitsgipfel bei dem Durchschnittswert von 10,2 cm lag. Der resezierte Isthmusabschnitt machte etwa ein Drittel bis die Hälfte dieser Länge aus und betrug durchschnittlich 4,0 cm mit gleichmäßiger Verteilung zwischen 2,0 und 6,0 cm. Die nach der Anastomosierung resultierende Eileiterlänge lag zwischen 3,5 und 9,5 cm mit einem Mittelwert von 6,0 cm. Tier Nr. 7 wurde trotz einer postoperativ sehr langen und durchgängigen Tube auf der entsprechenden Seite nicht trächtig, während bei einer sehr kurzen Tube von 3,7 cm (Tier Nr. 15) intakte Fruchtanlagen gefunden wurden. Tier Nr. 32 wurde ebenfalls auf der operierten Seite trächtig, obwohl der Eileiter bei dem Eingriff um die Hälfte gekürzt wurde und eine postoperative Länge von nur 4,4 cm zurückblieb.
Wegen des sich ändernden Kalibers der Tube war der Durchmesser der uterusnahen Schnittfläche stets kleiner als der der ampullennahen Schnittfläche. Es bestand ebenfalls eine erkennbare Differenz bei den entsprechenden Lumina. Auffallende Unterschiede in diesen morphologischen Gegebenheiten zwischen den einzelnen Tieren lagen

jedoch nicht vor. Der technische Schwierigkeitsgrad der durchgeführten Anastomosen lag daher bei allen Tieren auf einer Stufe. Lediglich in drei Fällen (Nr. 18, 19, 20) wurde zur Schienung bei der Anastomosierung ein Polyäthylen-Splint verwendet, der sofort nach dem Eingriff wieder gezogen wurde. Postoperativ waren die entsprechenden Anastomosen durchgängig.

3. Postoperative Verwachsungen

Trotz Anwendung mikrochirurgischer Techniken und größter Sorgfalt ließen sich postoperative Adhaesionsbildungen nicht vermeiden. Die sichtbaren Verwachsungen beschränkten sich aber ausnahmslos auf die Anastomosenumgebung. In keinem Fall war es zu operationsbedingten Veränderungen an Ampulle und Trichter gekommen. Bei 10 Kaninchen (Tab. 2) war das Abdomen sogar völlig frei von makroskopisch erkennbaren Verwachsungen. An der Kontrollseite wurden ebenfalls nie peritubare Verwachsungen beobachtet.
Die postoperativ aufgetretenen Adhaesionen waren unterschiedlich ausgebildet und wurden entsprechend ihrem Schweregrad subjektiv beurteilt. Eine Abhängigkeit des Schweregrades von der postoperativen Überlebenszeit konnte nicht festgestellt werden. So hatten dreifach inseminierte Tiere mit der längsten Überlebenszeit (Nr. 6, 18, 25, 33) weniger Verwachsungen als andere (Nr. 5, 10, 16, 17, 26, 28), die ein kürzeres Überlebensintervall hatten und die schwersten Adhaesionen in der Anastomosenumgebung aufwiesen. Auch die absolute Länge des resezierten Isthmussegmentes und somit das Ausmaß der intraoperativen Traumatisierung schien für die Adhaesionsentstehung eine nur untergeordnete Rolle zu spielen. Denn Tiere (Nr. 10, 16, 28), bei denen ein relativ kurzer Eileiteranteil entfernt wurde, zeigten postoperativ massive Verwachsungen gegenüber Kaninchen (Nr. 6, 7, 9, 13, 14, 30), bei denen ein sehr viel längerer Tubenabschnitt reseziert wurde, und nur eine geringe Adhaesionsbildung zu verzeichnen war.
Bei 15 Tieren (Tab. 2) lokalisierten sich um die Anastomosenstelle zarte lockere Verwachsungssegel, die meist mit bloßem Auge eben erkennbar waren. 2 Kaninchen (Nr. 3, 35) wiesen darüber hinaus

derbe Adhaesionsstränge sowie Narben in der Serosa auf. Schwerste Verwachsungen traten postoperativ bei den Tieren Nr. 5, 10, 16, 17, 26 und 28 auf. Bei ihnen war es neben der völligen Überdeckung der Anastomose durch massive Verwachsungen teilweise zur Abwinkelung und Fixierung der Tube an die Bauchwand- oder Darmserosa gekommen. Diese ausgedehnte postoperative Reaktion hatte bei 3 Kaninchen (Nr. 10, 26, 28) zusätzlich eine vollkommene Tubenobliteration an der Anastomosenstelle zur Folge, so daß sie für Methylenblau nicht durchgängig war.
Im Vergleich zu den Tieren mit einfacher isthmischer Anastomose fanden sich bezüglich der postoperativen Adhaesionsentstehung nur geringe Unterschiede. In diesem Kollektiv waren 9 Kaninchen von 20 adhaesionsfrei. Bei 7 Tieren fanden sich zarte Verwachsungen, während 3 Tiere derbe Adhaesionsstränge im Anastomosengebiet aufwiesen. Lediglich 1 Tier zeigte massive Verwachsungen mit Einbeziehung und Verschluß des Fimbrientrichters.

4. Postoperative Durchgängigkeit der Anastomose

Um das Operationstrauma so gering wie möglich zu halten, wurde die Durchgängigkeit der Anastomose intraoperativ nicht überprüft. Da primär entzündlich entstandene und anlagebedingte Eileiterverschlüsse beim Kaninchen extrem selten sind, erfolgte die Überprüfung der Tubendurchgängigkeit mit Ausnahme von Tier Nr. 22 (keine Implantation auf der Kontrollseite) nur an der Anastomosenseite.
Bei 28 Tieren ergab sich bereits nach leichter Druckanwendung eine prompte Passage des Farbstoffs durch die Tube und ein ungehinderter Austritt aus dem Tubenostium (Tab. 2). Die Überwindung der Anastomose bei 2 Kaninchen (Nr. 1, 13) gelang erst nach Erhöhung des Kolbendruckes, wobei der Austritt aus dem Fimbrientrichter jedoch ohne Störungen erfolgte. Bei der anschließenden Eröffnung des Eileiters an der Anastomosestelle konnte nicht geklärt werden, ob dieser Beobachtung intraluminale Verwachsungen zugrunde lagen. Eine histologische Abklärung unterblieb. Da beide Kaninchen post inseminationem aufgrund eines falsch positiven

Palpationsbefundes getötet wurden, ohne trächtig zu sein, konnte nicht geklärt werden, ob die beschriebene Transportstörung auch eine Trächtigkeit auf der operierten Seite verhindert hätte.
Trotz massiver peritubarer Adhaesionen und Fixierung der Tube an Nachbarorgane war bei 3 Tieren (Nr. 5, 16, 17) ein glatter Durchtritt des Farbstoffs zu beobachten. Kaninchen Nr. 17 war auf der operierten Seite trächtig geworden und wies drei intakte Fruchtanlagen auf. Kaninchen Nr. 5 und 16 zählten zu den Tieren, bei deren Tötung das Ausbleiben einer Schwangerschaft festgestellt wurde, so daß auch bei ihnen keine Aussage zur postoperativen Fertilität gemacht werden konnte.
In keinem Fall traten nach Eintreten einer Schwangerschaft Eileiterverschlüsse auf, da alle auf der Anastomosenseite trächtig gewordenen Tiere bei der Tötung offene Tuben zeigten. Aufgrund der vorgefundenen Verhältnisse konnten transuterine Überwanderungen der Keime ausgeschlossen werden. Bei Tier Nr. 22 wurde eine äußerlich unauffällige und farbstoffdurchgängige Tube auf der Kontrollseite gefunden. Ein Grund für das Ausbleiben der Trächtigkeit im homolateralen Uterushorn ließ sich nicht feststellen.
3 Tiere aus der Gruppe mit massiven postoperativen Adhaesionen (Nr. 10, 26, 28) zeigten eine völlige Verlegung der Tubenlichtung im Anastomosenbereich, so daß die Farbstoffprobe negativ verlief. Kaninchen Nr. 26 und 28 waren auf der kontralateralen Seite trächtig, Nr. 10 zeigte lediglich ein Plazentom.

5. Corpora lutea

Corpora lutea ließen sich bei allen Tieren post inseminationem mit bloßem Auge nachweisen. Auf eine histologische Untersuchung der Ovarien wurde verzichtet.
Bei 10 Tieren mit fehlendem Isthmus (Nr. 22, 23, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35) wurden die Corpora lutea beider Seiten gezählt (Tab. 3). Im Ovar der operierten Seite fanden sich dabei 2 bis 8, durchschnittlich 4,9 Gelbkörper, während im Eierstock der nicht operierten Seite zwischen 3 und 7 Corpora lutea gezählt wurden.

Der Durchschnittwert lag hier bei 4,5. Die Resektion des Isthmus hatte also nicht zu einer Beeinflussung der Ovulationsrate geführt.
Ähnliche Befunde konnten bei den Kaninchen erzielt werden, bei denen einfache isthmische Anastomosen durchgeführt wurden. Auf der operierten Seite wurden 3 bis 9 Corpora lutea, auf der Kontrollseite 3 bis 10 Gelbkörper gefunden. Die Durchschnittswerte ließen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen operierter und nicht operierter Seite erkennen.

6. Intrauterine Fruchtanlagen

Die Tiere wurden frühestens 16 Tage nach der artefiziellen Insemination getötet. Zu diesem Zeitpunkt war bereits mit bloßem Auge nach Eröffnung der Uterushörner zu entscheiden, ob es sich bei den intrauterinen Implantationen um intakte Fruchtanlagen (Plazenta und zeitentsprechend entwickelter lebender Foet), gestörte Nidationsprodukte (Plazenta und zumeist abgestorbener, in Resorption begriffener Foet) oder um Fruchtanlagen ohne fetale Anteile (Plazentom) handelte.
Insgesamt wurden 28 der 35 operierten Kaninchen nach artefizieller Insemination trächtig (Tab. 4). Von den 7 nicht gravide gewordenen Tieren verendeten 2 (Nr. 19, 24) nach einer Allgemeininfektion vor der geplanten Insemination. Die übrigen (Nr. 1, 5, 12, 13, 16) wurden getötet, ohne gravide zu sein. Der falsch erhobene Palpationsbefund ergab sich, weil die Nieren oder Kotansammlungen im Darm für implantierte Fruchtanlagen gehalten wurden. Der positive Tastbefund bei 28 Kaninchen konnte bei der Laparotomie bestätigt werden. Bei Tier Nr. 10 fand sich allerdings auf der nicht operierten Seite lediglich eine Fruchtanlage ohne erkennbare fetale Anteile, während auf der operierten Seite keine Implantationen erkennbar waren. Da derartige Plazentome bei den kleinen Nagetieren auch durch hormonelle Induktion oder durch Pseudogravidität auslösende äußere Stimuli hervorgerufen werden können, mußte das Tier von den tatsächlich Graviden ausgeschlossen werden. Als einziges postoperativ trächtig gewordenes Kaninchen

zeigte Tier Nr. 22 auf der Kontrollseite keine intrauterine Fruchtanlage.
Bei den 26 auf der Kontrollseite trächtigen Kaninchen ließen sich, außer in einem Fall, mindestens 2, maximal 8 intakte intrauterine Fruchtanlagen nachweisen. Hierbei wurden die Tiere Nr. 6 und 29 mit berücksichtigt, deren Foeten intrauterin bereits abgestorben waren. Da diese sich alle auf der gleichen Entwicklungsstufe befanden, mußte der vorzeitige Fruchttod auf eine Erkrankung der Muttertiere zurückgeführt werden und konnte nicht direkte Folge des Tubeneingriffs sein.
Für die Kontrollseite ergab sich demnach eine durchschnittliche Rate intakter Implantationen von 3,5 (N = 26), wobei sich kein wesentlicher Unterschied zur Kontrollseite derjenigen Tiere ergab, bei denen unilateral eine einfache isthmische Anastomose durchgeführt wurde (Tab. 5). Der Wert lag hier bei 3,9 (N = 19).

Ein deutlicher Unterschied bezüglich des Vorkommens und der Häufigkeit von Implantationen fand sich auf der operierten Seite. Bei 9 auf der Kontrollseite trächtigen Kaninchen war im dextrolateralen Uterushorn keine Fruchtanlage nachweisbar. Tier Nr. 3 wies lediglich ein Plazentom auf und wurde als nicht trächtig bewertet. Damit blieben 17 Tiere, die eine postoperative Gesamtträchtigkeitsrate von 62,9 % ergaben. Bei 2 der 27 graviden Kaninchen (Nr. 26, 28) war durch eine vollkommene Obliteration infolge operationstechnischen Versagens an der Anastomosenstelle eine Implantation auf der entsprechenden Seite unmöglich. Nach Elimination dieser beiden Tiere betrug die Trächtigkeitsrate 68,0 %. Im Vergleich zu den Kaninchen mit einfacher isthmischer Anastomose, bei denen nach Selektion des postoperativ nicht trächtig gewordenen Tieres eine Rate von 94,7 % erzielt wurde, ergibt sich eine deutliche Abnahme der postoperativen Trächtigkeitsquote bei den anastomosedurchgängigen Tieren mit fehlendem Isthmus.
Eine auffallende Diskrepanz ließ sich ebenfalls hinsichtlich der Anzahl der vorgefundenen intakten Fruchtanlagen nachweisen. Während bei den Kaninchen mit einfacher Anastomose mit 3,5 % (operierte Seite) und 3,7 % (Kontrollseite) normaler Implantationen kein wesentlicher Unterschied zu verzeichnen war, standen bei den isthmusre-

sezierten Tieren 1,1 % (operierte Seite) 3,2 % (Kontrollseite) gegenüber, was eine statistisch signifikante Differenz ist. So entwickelten sich 3 lebende Foeten nur bei 2 Tieren (Nr. 17, 20), während alle übrigen auf der operierten Seite trächtigen Kaninchen nur 1 oder 2 Foeten hatten.

Bei einem Teil der Tiere wurden sowohl auf der operierten Seite (Nr. 18, 27) als auch im Uterushorn der nicht operierten Tube (Nr. 8, 14, 20, 28, 30) neben zeitgerecht entwickelten Foeten auch in Resorption befindliche Fruchtanlagen gefunden. Nidationsprodukte ohne fetale Anteile (Plazentome) wurden bei den graviden Kaninchen sowohl auf der operierten Seite (Nr. 3, 18) als auch auf der Kontrollseite (Nr. 11, 30) beobachtet. Demgegenüber fand sich bei den Tieren mit einfacher isthmischer Anastomose lediglich in einem Fall auf der Kontrollseite neben lebenden Foeten eine in Resorption befindliche Fruchtanlage. Plazentome entwickelten sich nicht.

Tubenlängen

Nr.	vor der Operation	nach der Operation	resezierter Isthmus
1	10,6 cm	6,1 cm	4,5 cm
2	9,2	5,7	3,5
3	13,0	7,8	5,2
4	10,5	5,6	4,9
5	10,2	5,7	4,5
6	11,5	5,5	6,0
7	14,3	9,3	5,0
8	8,0	4,5	3,5
9	11,5	6,5	5,0
10	9,3	6,3	3,0
11	10,0	6,0	4,0
12	11,5	7,0	4,5
13	10,1	5,1	5,0
14	13,7	8,7	5,0
15	6,5	3,7	2,8
16	6,5	3,5	3,0
17	11,0	7,0	4,0
18	9,2	5,7	3,5
19	10,5	6,5	4,0
20	11,0	7,0	4,0
21	11,0	7,5	3,5
22	9,0	5,5	3,5
23	9,5	6,0	3,5
24	7,0	4,5	2,5
25	10,0	8,0	2,0
26	9,0	6,0	3,0
27	14,0	9,5	4,5
28	10,3	6,8	3,5
29	11,5	7,0	4,5
30	11,5	6,5	5,0
31	7,0	4,0	3,0
32	8,7	4,4	4,3
Durchschnitt:	10,2	6,0	3,9

Tab. 1

Nr.	Verwachsungen im Anastomosenbereich	Durchgängigkeit
1	ø	(+)
2	ø	+
3	++	+
4	+	+
5	+++	+
6	+	+
7	ø	+
8	+	+
9	+	+
10	+++	-
11	ø	+
12	+	+
13	ø	(+)
14	ø	+
15	ø	+
16	+++	+
17	+++	+
18	+	+
19	gestorben	
20	ø	+
21	+	+
22	+	+
23	+	+
24	gestorben	
25	ø	+
26	+++	-
27	+	+
28	+++	-
29	ø	+
30	+	+
31	+	+
32	+	+
33	+	+
34	+	+
35	++	+

ø = keine Verwachsungen

\+ = geringfügige oder leichte Verwachsungen

++ = stärkere Verwachsungen

+++ = starke Verwachsungen

\+ = durchgängig

(+) = durchgängig auf Druck

\- = nicht durchgängig

Tab. 2

Corpora lutea

Nr.	Operierte Seite	Kontrollseite
22	4 (2 F)	3 (0 F)
23	4 (1 F)	6 (4 F)
27	6 (2 F + 1 R)	7 (5 F)
28	7 (0 F)	4 (2 F + 1 R)
30	7 (2 F)	3 (2 F + 1 R + 1 P)
31	8 (0 F)	4 (4 F)
32	2 (1 F)	3 (2 F)
33	3 (0 F)	4 (4 F)
34	4 (0 F)	4 (2 F)
35	4 (1 F)	7 (5 F)
Durchschnitt:	4,9	4,5

F = intakter Foet
R = in Resorption befindlicher Foet
P = Plazentom

Tab. 3

Anzahl der Fruchtanlagen nach Isthmusresektion

Nr.	Operierte Seite	Kontrollseite
1	0	0
2	2	2
3	1 P	3
4	2	4
5	0	0
6	1 R	2 R
7	0	8
8	0	3 + 2 R
9	2	1
10	0	1 P
11	0	2 + 1 P
12	0	0
13	0	0
14	0	5 + 1 R
15	2	4
16	0	0
17	3	2
18	1 + 1 R + 2 P	3
19	gestorben	
20	3	4 + 1 R
21	1	2
22	2	0
23	1	4
24	gestorben	
25	1	3
26	0	2
27	2 + 1 R	5
28	0	2 + 1 R
29	2 R	5 R
30	2	2 + 1 R + 1 P
31	0	4
32	1	2
33	0	4
34	0	2
35	1	5

R = in Resorption befindliche Fruchtanlage

P = Plazentom

Tab. 4

Anzahl der Fruchtanlagen nach einfacher isthmischer Anastomose

Nr.	Operierte Seite	Kontrollseite
1	5	5
2	5	5
3	6	6
4	2	3
5	0	5
6	2	2
7	3	4
8	4	5
9	2	2
10	4	3
11	4	3
12	7	1
13	4	4
14	4	2
15	4	6
16	4	3
17	1	6
18	3	4
19	7	6
20	0	0

Auf der operierten Seite keine resorbierten Feten und keine Plazentome

Tab. 5

Vergleich der Anzahl der intakten Fruchtanlagen zwischen operierter und nicht operierter Seite bei Tieren mit einfacher isthmischer Anastomose (N = 20)

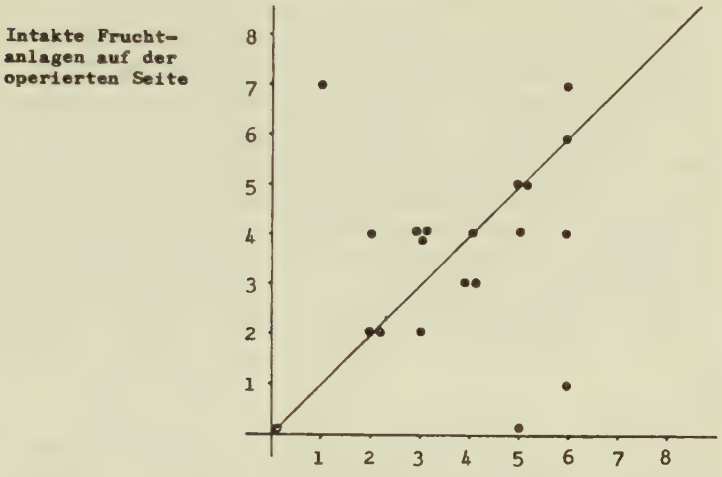

Abb. 1

Vergleich der Anzahl der intakten Fruchtanlagen zwischen operierter und nicht operierter Seite bei Tieren mit vollständiger Isthmusresektion (N = 27)

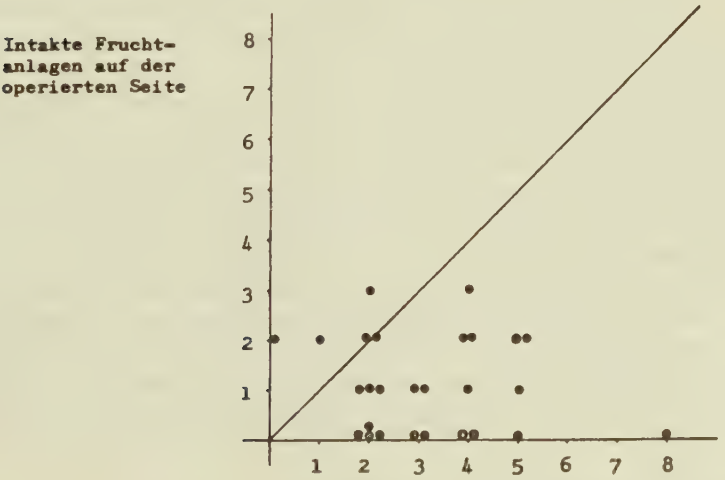

Abb. 2

E. Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die mikrochirurgische Entfernung des Isthmus beim polyovulierenden Kaninchen zu einer Fertilitätsminderung führt. Bei über einem Drittel der Tiere mit fehlendem Isthmus treten auf der operierten Seite keine Schwangerschaften ein. Kommt es postoperativ zu einer Konzeption, läßt sich eine gegenüber der Kontrollseite eindeutige Abnahme in der Zahl der intakten intrauterinen Keimanlagen beim Einzeltier feststellen. Neben normal entwickelten Fruchtanlagen finden sich in einigen Fällen pathologische Nidationsprodukte. Als mögliche Ursachen müssen einerseits operationsbedingte Einflüsse, andererseits durch den Eingriff induzierte Funktionsverluste der Tube diskutiert werden.

1. Der Einfluß der chirurgischen Traumatisierung auf die postoperative Fertilität nach Resektion des Isthmus

Die traumatisch bedingte Entstehung von peritubaren Verwachsungen bei chirurgischen Eingriffen an der Kaninchentube läßt sich trotz Anwendung subtiler Operationstechniken nicht vollkommen vermeiden. Dies wird von anderen Autoren bestätigt, die sich tierexperimentell mit operationstechnischen oder physiologischen Fragestellungen (Winston, 1975, 1977; Eddy et al., 1977; McComb und Gomel, 1979 u.a.) und mit Studien präventiver Adhaesionsunterdrückung an den Adnexorganen (Siegler et al., 1980; Kastendieck und Hüsam, 1980 u.a.) beschäftigen. Dabei läßt sich keine strenge Korrelation zwischen dem Ausmaß der bei dem Eingriff gesetzten Läsionen und dem Schweregrad der postoperativen Adhaesionen nachweisen. Auch unter Anwendung derselben Operationstechniken und Einhaltung gleicher Operationsbedingungen finden sich unterschiedliche peritubare Verwachsungsformationen bei den Tieren desselben Kollektivs. Ob diese Beobachtung allein auf unbeabsichtigte Variationen im Operationsablauf (unterschiedliche Operationsdauer, Unterschiede in der Traumatisierung, verschiedenen Koagulationszeiten und -häufigkeiten u.a.) zurückzuführen ist oder darüber hinaus Folge einer individuellen Reaktion auf die chirurgische

Läsion ist, läßt sich anhand der vorliegenden Befunde nicht eindeutig klären.

Nach allgemeiner Auffassung (Swolin, 1967; Sievers und Eckert, 1981 u.a.) führen entzündlich bedingte, aber auch posttraumatische Verwachsungen im Bereich von Tube und Ovar zu einer Verminderung der Reproduktionsfähigkeit. Den eigenen Ergebnissen ist zu entnehmen, daß der Einfluß auf die Fertilität entscheidend abhängt von der Lokalisation der Adhaesionen. Verwachsungen im Adnexbereich zeigen vor allem dann ungünstige Auswirkungen auf die Trächtigkeitsraten, wenn sie am peripheren Tubenende auftreten, wo sie über Trichterdeformierung, Ostiumverengung sowie Einkapselung des Ovars störend in den Ovulations- und Eiauffangmechanismus eingreifen können. Vom Eileiterostium entfernte, lokal begrenzte Verwachsungen scheinen dagegen keinen negativen Einfluß auf die postoperative Trächtigkeit zu haben. Zu vergleichbaren Ergebnissen gelangen andere Untersucher (Winston, 1980; Boeckx et al., 1979).

Da die postoperativ aufgetretenen Adhaesionen bei den isthmusresezierten Kaninchen ausschließlich auf den Anastomosenbereich beschränkt sind, ist die beobachtete Abnahme der Fertilität sicher nicht allein adhaesionsbedingt. Ein direkt erkennbarer Zusammenhang zwischen operationstechnischem Mißerfolg und ausgebliebener Trächtigkeit besteht lediglich bei den wenigen Kaninchen, bei denen nach der Operation eine Stenose oder ein Verschluß an der Anastomosenstelle eingetreten ist. Postoperative Stenosen oder Obliterationen an der Anastomosenstelle sind bei gleichem Operateur umso häufiger, je schwieriger die Anastomose anzulegen ist. So findet sich nach einfachen isthmischen Anastomosen in der Kontrollgruppe in allen Fällen eine postoperative Farbstoffdurchgängigkeit, während nach Isthmusresektion komplette oder partielle Verschlüsse auftreten. Über ähnliche Resultate berichten andere Autoren (Winston, 1980; Frantzen, 1981). Die Gründe für dieses technische Versagen nach Entfernung längerer Tubenabschnitte liegen einerseits in der Unmöglichkeit, in jedem Fall eine exakte, schichtenanaloge Adaptation der in ihren Lumendurchmessern unterschiedlichen Schnittflächen zu erreichen, andererseits im gelegentlichen unfreiwilligen Durchziehen von Nahtmaterial durch die Tunica mucosa.

Morphologische Untersuchungen ergeben, daß schon kurze Zeit nach Anlegen einer Anastomose versprengte Schleimhautzellen in anderen Tubenwandschichten nachgewiesen werden können, die als Ursache funktioneller und mechanischer Transportstörungen anzusehen sind (Bernhardt-Huth et al., 1979).

Die Entfernung des gesamten Isthmus führt beim Kaninchen nicht zum kompletten Funktionsausfall des Eileiters. In mehr als der Hälfte der Fälle lassen sich intakte Schwangerschaften erzielen. Das stimmt mit den Ergebnissen einer Studie von Boeckx und Mitarbeitern (1979) überein. Hieraus läßt sich folgern, daß der Isthmus keine "Alles-oder-Nichts-Funktion" im Reproduktionsablauf ausübt. Es läßt sich weiter schließen, daß mit der Resektion der kompletten Pars isthmica, die etwa ein Drittel bis die Hälfte der Gesamttubenlänge ausmacht, eine für die regelrechte Zygotenentwicklung erforderliche kritische Oviduktlänge nicht unterschritten wird. Diese Auffassung wird gestützt durch die Untersuchungen von McComb und Gomel (1979), die nach über 50%iger Kürzung des Kaninchenei leiters von der Isthmusseite her noch normale Nidationen im Uterushorn der operierten Seite fanden. Allerdings beobachten übereinstimmend alle Autoren, die sich mit partieller oder vollständiger Resektion des Isthmus beim Kaninchen befassen (Hunter und Lêglise, 1971; Boeckx et al., 1979; McComb und Gomel, 1979; Winston, 1980) eine gegenüber der Kontrollseite verringerte Implantationsrate. Die im eigenen Material ebenfalls verminderte durchschnittliche Anzahl regelrecht entwickelter Fruchtanlagen (1,1 Feten) stimmt dabei gut mit der von Boeckx und Mitarbeitern (1979) an nur 5 Kaninchen ermittelten Rate von 1,4 Feten überein. Aufgrund der postoperativen Situsverhältnisse und der strengen Begrenzung der Verwachsungen auf die Anastomosenstelle ist es unwahrscheinlich, daß die gegenüber der unbehandelten Seite kleinere Zahl implantierter Keimlinge durch eine operationsinduzierte Abnahme der speciesspezifischen Ovulationsrate bedingt ist.

Es wird vermutet (Winston, 1980), daß Tubenoperationen möglicherweise über eine Destruktion nutritiver Ovarialgefäße generell Ovulationsstörungen verursachen, doch trifft dies anscheinend vor allem für Eingriffe am Eileiterende zu. So finden Beyth und Winston

(1981) nach Resektion des Tubentrichters eine signifikante Abnahme der Zahl der Corpora lutea und eine entsprechende Verminderung der Implantationsrate. Offensichtlich besteht zwischen dem Vorhandensein eines intakten Trichters und der Anzahl der Ovulationen ein bisher noch ungeklärter Zusammenhang. Nach Lösen des Infundibulums und fortschreitender Mobilisierung der Tube mit Durchtrennung von Mesosalpinxgefäßen, die zur Versorgung des Ovars beitragen, findet sich jedenfalls keine Abnahme in der Zahl der Corpora lutea (Verhoeven und Lott, 1981). Auch bei isthmusresezierten Kaninchen besteht kein Unterschied in der Häufigkeitsverteilung und der durchschnittlichen Anzahl der Gelbkörper zwischen dem Ovar der Operations- und der Gegenseite.
Aus den vorliegenden Ergebnissen läßt sich daher insgesamt schließen, daß die Fertilitätsminderung nach Entfernung des Isthmus weder auf die postoperative Adhaesionsentstehung noch auf eine durch den Eingriff provozierte Störung der Ovarialfunktion zurückzuführen ist. Der Isthmus scheint für den normalen Ablauf der Reproduktionsvorgänge in der Präimplantationsphase vielmehr nicht völlig unentbehrlich zu sein, sondern zur Sicherung der artspezifischen Implantationsrate wichtige Funktionen zu übernehmen.

2. Pathologische Nidationsprodukte

Es ist bemerkungswert, daß die meisten Autoren, die sich tierexperimentell mit der postoperativen Fertilität nach Tubeneingriffen befassen (Boeckx et al., 1979; Winston, 1980; McComb und Gomel, 1979; u.a.), nicht über das Vorkommen gestörter Keimanlagen berichten. Teilweise erklärt sich dies aus der am lebenden Tier vorgenommenen laparoskopischen Begutachtung der intrauterinen Implantate, die eine exakte Differenzierung in intakte und pathologische Fruchtanlagen nicht erlaubt.
Das postoperative Auftreten gestörter Fruchtanlagen, das nach Tötung der Tiere bei der Laparotomie im eigenen Material teilweise beobachtet wird, läßt zunächst an eine durch die Isthmusresektion hervorgerufene Störung der Keimentwicklung denken. Dagegen spricht jedoch, daß pathologische Nidationsformen sowohl auf der operier-

ten als auch auf der Kontrollseite auftreten und sich in der prozentualen Verteilung kaum voneinander unterscheiden.
Es ist bekannt, daß sich auch unter Normalbedingungen die faktische Fruchtbarkeit, das heißt die Größe des Wurfes, bei Tieren mit Mehrlingsschwangerschaften immer geringer ist als die potentielle Fruchtbarkeit, die durch die Anzahl der Ovulationen bzw. Corpora lutea definiert ist (Dyban, 1962). Vom Eisprung bis zum Partus gehen beim polyovulierenden Tier auch unter physiologischen Bedingungen ständig Ova und Keimlinge zugrunde. Beim Hauskaninchen sollen in der Präimplantationsphase ungefähr 12 % der Ova absterben und sich etwa 18 % der Keimlinge nach der Implantation nicht mehr regelrecht weiterentwickeln (Adams, 1960). Bei einigen Tieren läßt sich der totale Verlust aller ovulierten Eizellen vor der Implantation nachweisen, und nur bei 46 % des Kollektivs entspricht die Zahl der Corpora lutea der Anzahl der zwischen dem 7. und 13. Tag p. c. durch Laparotomie ermittelten intakten intrauterinen Implantationen. Im Gesamtmaterial findet der Autor unter 644 Implantationen 144 pathologische Nidationsanlagen. Der Anteil gestörter Fruchtanlagen unter Normalbedingungen liegt für das Hauskaninchen somit bei etwa 18 %. Damit findet sich eine auffallende Übereinstimmung in den Zahlen für die pathologischen Schwangerschaftsprodukte bei den Kaninchen mit fehlendem Isthmus im eigenen Material und den unter Normalbedingungen gehaltenen Tieren. Die bei den isthmusresezierten Tieren neben intakten und zeitgerecht entwickelten Fruchtanlagen zu beobachtenden gestörten Nidationsformen liegen zahlenmäßig somit innerhalb der für die pränatale Mortalität der polyovulierenden Kaninchen physiologischen Schwankungsbreite.
Der Grund für die Fehlentwicklung einiger schon implantierter Keimlinge ist daher nicht in der Resektion des Isthmus zu suchen, zumal nicht wahrscheinlich ist, daß im Eileiter bereits geschädigte Zygoten überhaupt zur Einnistung gelangen. Viel eher scheinen uterine Faktoren für das Absterben schon implantierter Foeten verantwortlich zu sein.

3. Die funktionelle Bedeutung des Isthmus in der Präimplantationsphase

Die funktionelle Bedeutung des Isthmus wird vor allem in der Regulierung der Transportgeschwindigkeit der Eizellen gesehen (Greenwald, 1961; Harper et al., 1960; Talo, 1975 u.a.). So läßt sich beim Kaninchen eine zeitliche Änderung der Tubenpassage mit vorzeitiger oder verspäteter Ankunft der Eizellen im Uterus über eine hormonelle Beeinflussung des Isthmus erreichen (Boling und Blandau, 1971).
Über die physiologische Passageverzögerung, das sogenannte "Tube-locking", existieren unterschiedliche Meinungen: die Eizelle soll nach ihrer Befruchtung entweder im Bereich der ampullär-isthmischen Grenzzone verharren, durch eine längere Kontraktion des Isthmus am Weitertransport behindert, oder aber die Eizellwanderung soll auf dem Weg durch den Isthmus verzögert werden, indem die enge Tubenlichtung dem durch die Mucolemm-Ablagerung zunehmenden Eizelldurchmesser einen wachsenden Widerstand entgegensetzt.
Nach allgemeiner Auffassung scheint die Einhaltung einer bestimmten Transportzeit für die normale Weiterentwicklung der Zygote beim Kaninchen absolut notwendig zu sein. Befruchtete Eizellen, die - aus der Tube entnommen - vorzeitig in den Uterus eingebracht werden, implantieren nämlich nicht (Chang, 1950). Auch Transportstudien (Pauerstein und Eddy, 1979) zeigen, daß beim Kaninchen der vorzeitige Eintritt der befruchteten Eizelle in den Uterus mit einer Trächtigkeit nicht zu vereinbaren ist. Das Auftreten regelrechter Keimanlagen nach Resektion des Isthmus legt daher die Vermutung nahe, daß ein Teil der Zygoten auch nach Fehlen dieses Eileiterabschnittes zeitgerecht den Uterus erreicht. Möglicherweise können andere Tubensegmente den Ausfall der Pars isthmica kompensieren und den Transport zumindest für einen Teil der Zygoten so regulieren, daß sie im nidationsbereiten Uterus implantationsreif ankommen. Als Ursache für die erniedrigte Implantationsrate nach Entfernung des isthmischen Tubenabschnittes diskutieren McComb und Gomel (1979) eine beschleunigte Zygotenpassage durch die verkürzte Tube. Sie stützen ihre Annahme auf die Beobachtung, daß sich diejenigen Blastocysten, die zur Einnistung gelangen, vorwiegend supracervikal - also erst

nach einem längeren Weg durch das Uterushorn - implantieren. Ein ähnliches Verteilungsmuster der Nidationsprodukte läßt sich in den vorliegenden Untersuchungen jedoch nicht erkennen. Ob einige Zygoten nach Resektion des Isthmus früher als normal den Uterus erreichen, läßt sich aus den beobachteten Befunden nicht entnehmen. Eine Klärung kann nur durch entsprechende Transportstudien herbeigeführt werden.

Der prozentual überwiegende Anteil an sezernierenden Drüsenzellen im Isthmus weist auf eine spezifische Funktion der Sekretflüssigkeit hin. So ist es denkbar, daß die im Isthmus gebildeten Sekretionsprodukte ein wesentlicher Bestandteil des für die Zygote in der Tube bereitgestellten Nährstoffangebotes sind und eine wichtige Rolle für die regelrechte Weiterentwicklung spielen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch, daß bei fehlender Pars isthmica normale Implantationen möglich sind und damit wenigstens einige Zygoten trotz fehlender Isthmussekretion eine ungestörte Entwicklung durchlaufen können. Hieraus ist zu folgern, daß die fehlenden Substanzen der ausgeschalteten Sekretionsareale des Isthmus entweder kompensierend durch die Drüsenzellen erhaltener Tubensegmente produziert werden können oder die in diesem Eileiterabschnitt gebildeten Stoffe nicht zu den essentiellen Nährstoffsubstraten für die sich entwickelnde Zygote gehören. Aufgrund der ermittelten Befunde muß man darüber hinaus annehmen, daß die strenge, den Wachstumserfordernissen der Eizelle angepaßte ortsgebundene Spezifität des Sekretionsmusters, die in vielen tubenphysiologischen Studien beschrieben wird (Friz, 1959; Stegner, 1965; u.a.), nicht die ihr zugemessene Bedeutung besitzt. Vielmehr stützen die vorliegenden Ergebnisse die Beobachtung, daß die Kaninchenei zelle sogar ganz ohne Tubensekrete, lediglich in üblichen Nährlösungen ohne erkennbare Störung bis zur nidationsfähigen Blastocyste heranreifen kann (Mastroianni und Goodell, 1976).

Ob nach Isthmusresektion die Bildung des Mucolemms, der für das Kaninchen charakteristischen tertiären Eihülle, unterbleibt, läßt sich anhand der Befunde nicht entscheiden. Die möglicherweise durch das Fehlen des Isthmus unvollkommene Ablagerung dieser Mucopolysaccharidschicht scheint jedoch kein Hindernis für eine regelrechte Implantation zu sein. Zwar findet Greenwald (1962) in seinen Studien

bei einem Teil der Ova mit stark reduzierter Mucinschicht eine verspätete endometriale Einnistung, doch können Stone und Hammer (1977) zeigen, daß sich aus der Ampulle entnommene Eizellen mit sehr dünnem Mucolemm normal implantieren. Die physiologische Bedeutung der größtenteils im Isthmus um die Eizelle sich ablagernden Mucinhülle wird ohnehin mehr darin gesehen, daß eine mehrfache und vor allem zu späte Befruchtung verhindert wird (Greenwald, 1962). Denn wird die Bildung des Mucins in vitro experimentell unterdrückt, ist die Befruchtung der Eizelle noch 48 bis 72 Stunden nach der Ovulation möglich (Chang, 1952), während sie unter Normalbedingungen nur bis zu 8 Stunden nach dem Eisprung stattfinden kann (Adams und Chang, 1962). Ob tatsächlich nach Isthmusresektion teilweise Mehrfachimprägnation der Eizelle - begünstigt durch eine Reduktion des Mucinmantels - vorkommt, läßt sich anhand der ermittelten Befunde nicht aufzeigen. Die von Hunter und Léglise (1971) nach Entfernung des Isthmus beobachtete Polyspermie, die die Autoren als Ursache für die Fertilitätsminderung ansehen, ist in der vorliegenden Arbeit nicht nachkontrolliert worden. Aus diesem Grunde läßt sich die Hypothese von der Funktion des Isthmus als Spermienbarriere (Thibault, 1972) anhand der vorliegenden Beobachtungen ebenfalls nicht überprüfen.

Zusammenfassend ergibt die durchgeführte Studie, daß die postoperative Fertilitätsminderung nach mikrochirurgisch vorgenommener Resektion des Isthmus nicht auf operationsbedingte Einflüsse zurückzuführen ist. Ausgenommen hiervon sind die wenigen Fälle, bei denen es postoperativ zum Verschluß der Tube gekommen ist. Bei der Mehrzahl der Tiere ist die ausgebliebene Trächtigkeit oder die verringerte Implantationsrate auf den operationsbedingten Verlust der im Isthmus lokalisierten Funktionen zurückzuführen. Dabei klärt die vorliegende Untersuchung nicht, ob der Ausfall bereits einer einzigen Partialfunktion für die Abnahme der Fertilität verantwortlich gemacht werden muß oder erst der Verlust mehrerer Teilfunktionen Ursache für das beobachtete Resultat ist. Wie Boeckx und Mitarbeiter (1979) zeigen, ist das Maximum der postoperativen Fertilitäts-

minderung bereits erreicht, wenn die Hälfte der Pars isthmica reseziert wird. Die vollständige Entfernung des Isthmus resultiert dann erstaunlicherweise nicht mehr in einem weiteren Abfall der Trächtigkeits- und Implantationsraten.

Zusammenfassung

An 35 virginellen, geschlechtsreifen Kaninchen wird der Einfluß der mikrochirurgischen Resektion des Tubenisthmus auf die postoperative Fertilität studiert.
Aus den Untersuchungen geht hervor, daß nach Entfernung des gesamten Tubenisthmus eine Fertilitätsminderung auftritt. Postoperativ lassen sich bei etwa 68 % der Tiere im Uterushorn der operierten Seite zeitgerecht entwickelte, intakte Implantationen nachweisen. Demgegenüber finden sich in einer Kontrollgruppe nach einfacher Durchtrennung des Isthmus und anschließender mikrochirurgischer Reanastomosierung bei über 90 % der Kaninchen Trächtigkeiten. Als Ursache der abnehmenden Schwangerschaftsrate nach vollständiger Ausschaltung des Isthmus müssen teilweise die durch den technisch schwierigeren Eingriff induzierten Gewebsveränderungen im Operationsgebiet angesehen werden. Entgegen allgemeiner Auffassung läßt sich nachweisen, daß peritubare Verwachsungen nicht generell, sondern zumeist nur dann zu Fertilitätsstörungen führen, wenn sie trichternah lokalisiert sind.
Auffallend ist, daß nach Entfernung des Isthmus sich nur noch etwa halbsoviele intakte Fruchtanlagen entwickeln wie im Uterushorn der nichtoperierten Seite. Dieser Befund spricht für eine nicht unbedeutende Funktion der Pars isthmica in der Präimplantationsphase beim Kaninchen. Die möglichen pathogenetischen Mechanismen werden anhand bereits bekannter reproduktionsphysiologischer Ergebnisse diskutiert.

Literaturverzeichnis

ADAMS, C.E.: Egg development in the rabbit: the influence of post-coital ligation of the uterine tube and of ovariectomy. Endocrinology 16, 283-293 (1958)

ADAMS, C.E.: Studies on prenatal mortility in the rabbit, Oryctolagus cuniculus: The amount and distribution of loss before and after implantation. J. Endocrin. 19, 325-344 (196o)

ADAMS, C.E. and M.C. CHANG: Capacitation of rabbit spermatozoa in the Fallopian tube and in the uterus. J. Exp. Zool. 151, 159-166 (1962)

BERNHARDT-HUTH, D., Ch. FRANTZEN and H.W. SCHLÖSSER: Morphological alterations of rabbit oviducts following ligature of the tubal isthmus. Virchows Arch. A. Path.Anat. and Histol. 384 , 195-211 (1979)

BEYTH, Y. and R.M.L. WINSTON: Ovum capture and fertility following microsurgical fimbriectomy in the rabbit. Fertil. Steril. In press.

BJÖRK, L.: Cineradiographic studies on the Fallopian tubes in rabbits. Acta Radiologica Suppl. 176, 1-54 (1959)

BLACK, D.L. and S.A. ASDELL: Transport through the rabbit oviduct. Amer. J.Physiol. 192, 63-68 (1958)

BLACK, D.L. and S.A. ASDELL: Mechanism controlling entry of ova into rabbit uterus. Amer. J. Physiol. 197,1275-1278 (1959)

BLAIR, W.D. and L.R. BECK: Demonstration of postovulatory sphincter action by the isthmus of the rabbit oviduct. Fertil. Steril. 27, 431-441 (1976)

BLANDAU, R.J.: Gamete transport-comparative aspects. In: The Mammalian Oviduct, Comparative Biology and Methodology. University of Chicago Press, Chicago (1969)

BLANDAU, R.J.: Gamete transport in the female mammal. In: Handbook of Physiology, Section 7, Endocrinology II. American Physiological Society, Washington D.C. (1972)

BODKHE, R.R. and M.J.K. HARPER: Changes in the amount of adrenergic neurotransmitter in the genital tract of untreated rabbits and rabbits given reserpine or iproniazid during the time of egg transport. Biol. Reprod. 6, 288-299 (1972)

BOECKX, W., R. WINSTON, G. VASQUEZ and I.BROSENS: Etude clinico-expérimentale des différents segments tubaires après modifications (micro) chirurgicales In: Oviducte et fertilité. Masson, Paris (1979)

BOLING, J.L. and R.J. BLANDAU: Egg transport through the ampullae of the oviducts of rabbits under various experimental conditions. Biol. Reprod. 4, 174-184 (1971a)

BOLING, J.L. and R.J. BLANDAU: The role of estrogens in egg transport through the ampullae of oviducts of castrate rabbits. Fertil. Steril. 22, 544-551 (1971b)

BOMSEL-HELMREICH, O.: Preimplantation stages of pregnancy, pp 246-269 Ciba Found. Symp.(1965)

BONNET, L.: The origin of the oscillations in kymographic tubal and insufflation. Intern. J. Fertil. 9, 513 (1964)

BORELL, U., O. NILSSON and A. WESTMAN: Ciliary activity in the rabbit Fallopian tube during oestrous and after copulation. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 36, 22-28 (1957)

BRADEN, A.W.H. and C.R. AUSTIN: The number of sperms about the eggs in mammals and its significance for normal fertilization. Aust. J. Biol. Sci. 7, 543-551 (1954)

BROWER,L.K. and E. ANDERSON: Cytological events associated with the secretory process in the rabbit oviduct. Biol. Reprod. 1,130-148 (1969)

BRUNDIN,J.: A functional block in the isthmus of the rabbit Fallopian tube. Acta Physiol. Scand. 6o,295-296 (1964a)

BRUNDIN,J.: An occlusive mechanism in the Fallopian tube of the rabbit. Acta Physiol. Scand. 61, 219-227 (1964b)

BRUNDIN,J.: The distribution of noradrenaline and adrenaline in the Fallopian tube of the rabbit. Acta Physiol. Scand. 62,156-159 (1964c)

BRUNDIN, J.: Distribution and function of adrenergic nerves in the rabbit Fallopian tube. Acta Physiol. Scand.,Suppl.66,259 (1965)

BRUNDIN,J.: Pharmacology of the oviduct. In: The Mammalian Oviduct University of Chicago Press, Chicago (1969)

BRUNDIN, J. and A. TALO: The effects of estrogen and progesterone on the electric activity and intraluminal pressure of the castrated rabbit oviduct. Biol. Reprod. 7, 417-424 (1972)

CHANG, M.C.: Development and fate of transferred rabbit ova or blastocysts in relation to the ovulation time of recipients. J. Exp. Zool. 114, 197-216 (195o)

CHANG, M.C.: Fertility and sterility as revealed in the study of fertilization and development of rabbit eggs. Fertil. Steril. 2, 2o5-222 (1951)

CHANG, M.C.: Effects of delayed fertilization on segmenting ova, blastocysts and fetuses in rabbit. Fed. Proc. 11, 24 (1952)

CHANG, M.C.: Effects of progesterone and related compounds on fertilization, transportation and development in the rabbit. Endocrinol. 81, 1251-126o (1967)

CHANG, M.C. and M.J.K. HARPER: Effects of ethinyl estradiol in egg transport and development in the rabbit. Endocrinol. 78, 86o-872 (1966)

CLEWE, T.H.: The attachment of the cumulus oophorus to the follicle after ovulation in the absence of the fimbriae in rabbits. Anatom. Rec. 139, 217 (1961)

CLEWE, T.H. and L. MASTROIANNI, J .: Mechanisms of ovum pick up. I. Functional capacity of rabbit oviducts ligated near the fimbria. Fertil. Steril. 9, 13-17 (1958)

CROXATTO, H.B., C. VOGEL and J. VASQUEZ: Transport of microspheres in the genital tract of the female rabbit. J. Reprod. Fertil. 33, 337-341 (1973)

DAUZIER, L. and R. ORTAVANT: Influence de l'incorporation in vivo du phosphore 32 dans les spermatozoides de bélier sur leur pouvoir fécondant et la viabilité de leur descendance. C. Rend. Acad. Sc. 247, 1675-77 (1959)

DAVID, A., B.G. BRACKETT and C.R. GARCIA: Effects of microsurgical removal of the rabbit uterotubal junction. Fertil. Steril. 2o, 25o-257 (1969)

DYBAN, A.P.: Das Absterben von Embryonen in den frühen Entwicklungsstadien als biologische Erscheinung. In: Grundriss der pathologischen Embryologie des Menschen. Gustav Fischer Verlag, Jena 1962

EDDY, C.A., R. ANTOINNI and C.J. PAUERSTEIN: Fertility following microsurgical removal of the ampullary isthmic junction in rabbits. Fertil. Steril. 28, 1o9o-1o93 (1977)

EDDY, C.A., J.P.BALMACEDA and C.J. PAUERSTEIN: Effect of resection of the ampullary isthmic junction on estrogen induced tubal locking of ova in the rabbit. Biol. Reprod. 18, 1o5-1o9 (1978a)

EDDY, C.A. and D.L.BLACK: Ovum transport through rabbit oviducts perfused with 6- hydroxy-dopamine. J. Reprod. Fertil. 38, 189-191 (1974)

EDDY, C.A., J.J. FLORES, D.R. ARCHER and C.J. PAUERSTEIN: The role of cilia in fertility: An evaluation by selective microsurgical modification of the rabbit oviduct. Am. J. Obstet. Gynecol.132,814-821 (1978b)

EDDY, C.A.,J.J. HOFFMAN and C.J. PAUERSTEIN: Pregnancy following segmental isthmic reversal of the rabbit oviduct. Experientia 32, 1194-1196 (1976)

FALLOPIUS, G.: Observationes anatomicae. M.A. Ulmus, Venice (1561)

FRANTZEN, Ch.: Habilitationsschrift. Düsseldorf (1981)

FRIZ, M.: Investigations on the tubal secretion by animal experimentation. Z. Geburtsh. Gynaek. 153,285-294 (1959)

GADDUM-ROSSE, P. and R.J. BLANDAU: In vitro studies on ciliary activity within the oviducts of the rabbit and pig. Am. J. Anat. 136, 91-1o4 (1973)

GOMEZ, C.V. and H.B. CROXATTO: A study of the time course of egg retention activity in the rabbit oviduct. J. Reprod. Fertil. 5o, 69-73 (1977)

GOULD, K.G.: Fertilization: A function of the oviduct in:The oviduct and its functions. Academic Press, Inc. New York and London (1974)

GREENWALD, G.S.: Tubal transport of ova in the rabbit. Anat. Rec. 133, 386 (1959)

GREENWALD, G.S.: A study of the transport of ova through the rabbit oviduct. Fertil. Steril. 12, 8o-95 (1961)

GREENWALD, G.S.: The role of the mucin layer in development of the rabbit blastocyst. Anat. Rec. 142, 4o7-415 (1962)

GREENWALD, G.S.: In vivo recording of intraluminal pressure changes in the rabbit oviduct. Fertil. Steril. 14, 666-675 (1963)

HAGENBACH, K.: Dissertation Universität Düsseldorf (1981), in Vorbereitung.

HALBERT, S.A., P.Y. TAM and R.J. BLANDAU: Egg transport in the rabbit oviduct: The roles of cilia and muscle. Science 191, 1o53 (1976)

HARPER, M.J.K.: The mechanism involved in the movement of newly ovulated eggs through the ampulla of the rabbit Fallopian tube. J. Reprod. Fertil. 2, 522-524 (1961)

HARPER, M.J.K.: Hormonal control of transport of eggs in cumulus through the ampulla of the rabbit oviduct. Endocrinol. 78, 568-574 (1966)

HARPER, M.J.K.,J.P. BENNETT, J.C. BOURSNELL and L.E.A. ROWSON: An autoradiographic method for the study of egg transport in the rabbit Fallopian tube. J. Reprod. Fertil. 1, 249-267 (196o)

HEILMAN, R.D., E.W.BAUER, D.W. HAHN and J.P.DAVANZO: A comparison of cardiovascular and oviduct ß-adrenergic receptors. Fertil. Steril. 23, 221-229 (1972)

HENDERSON, R.M., A. JOHNS and D.M. PATON: Cell contacts and distribution of nerves in the smooth muscle of estrogen-dominated rabbit oviduct. Gynecol. Invest. 7, 127-137 (1976)

HIGGS, G.W. and A.H. MORAWAD: The effect of ovarian hormones on the contractility of the rabbit oviductal isthmus. Can. J. Physiol. Pharmacol. 52, 74-83 (1974)

HODGSON, B.J., H.B. CROXATTO, M.I. VARGAS and C.J. PAUERSTEIN: Effect of particle size on time course of transport of surrogate ova through the rabbit oviduct. Obstet. Gynecol. 47, 213-217 (1976)

HODGSON, B.J.,B.D.FREMMING and S. DALY: Effects of adrenergic drugs administered during ovum transport and chemical sympathectomy of the oviduct on fertility in rabbits. Biol. Reprod. 13, 142-146 (1975)

HODGSON, B.J., A. TALO and C.J. PAUERSTEIN: Oviductal ovum surrogate movement: Interrelation with muscular activity. Biol. Reprod. 16, 394-396 (1977)

HOWE, G.R.: A study of egg transport in the rabbit using a freezing-clearing technique. J. Reprod. Fertil.21, 339-341 (197o)

HUNTER, R.H.F. and P.C. LEGLISE: Polyspermic fertilization following tubal surgery in pigs, with particular reference to the role of the isthmus. J. Reprod. Fertil.24, 233-246 (1971)

KASTENDIECK, E.und B.HÜSAM: Tierexperimentelle Studien zur intraperitonealen Adhaesionsprophylaxe (Variolase^{R}) im gynäkologischen Bereich. Österr. Chirurgenkongress, Wien (198o)

KNEER, M. und H.CLESS: Flimmerung und Strömung im menschlichen Eileiter. Geburtsh., Frauenhk. 11, 233-239 (1951)

KOESTER,H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Tubensekretion. Beitr. Fert. Steril. IV (Suppl. to Z. Geburtsh. Gynaek. 162, 63-67 (1964)

KOESTER, H.: Tubal secretion and egg development. Advances in the Biosciences 4, Berlin 181-198 (1969)

KOK, F.: Experimental contribution to the movement of the tube. Klin. Wschr. 42, 1543 (1925)

KROENER, W.F.: Surgical sterilization by fimbriectomy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1o4, 247-254 (1969)

LEONARD, S.L. and P.L. PERLMAN: Conditions effecting passage of spermatozoa through utero-tubal junction of rat. Anat. Rec. 1o4, 89-1o2 (1949)

MARTIN, J.E., W.L.McGUIRE and C.J. PAUERSTEIN: Macromolecular binding of estradiol in the rabbit oviduct and uterus. Gynecol. Invest. 1, 3o3-311 (197o)

MASTROIANNI, L. jr. and M.D.W. GOODELL: Potentials for fertility regulation at the tubal level. Contraception 13, 447-459 (1976)

Mc COMB, P. and V. GOMEL: The effect of segmental ampullary reversal on the subsequent fertility of the rabbit. Fertil. Steril. 31, 83-85 (1979)

Mc KAY, W.J.S.: History of Ancient Gynecology. Bailliere, Tindall and Cox, London (19o1)

MROUEH, A. and L. MASTROIANNI: Insemination via the intraperitoneal route in rabbits. Fertil. Steril. 17, 76-82 (1966)

OELSNER, G., W. BOECKX, H. VERHOEVEN, Ph. KONINCKX and J. BROSENS: The effect of training in microsurgery. Fertil. Steril. In press.

OVERSTREET, J.W. and G.W. COOPER: Reduced sperm motility in the isthmus of the rabbit oviduct. Nature 258, 718-719 (1975)

PATERSON, P. and C. WOOD: The use of microsurgery in the reanastomosis of the rabbit Fallopian tube. Fertil. Steril. 25, 757-761 (1974)

PAUERSTEIN, C.J.: Clinical implications of oviductal physiology and biochemistry. Gynecol. Invest. 6, 253-264 (1975)

PAUERSTEIN, C.J.,V.ANDERSON, M.L. CHATKOFF and B.J. HODGSON: Effect of estrogen and progesterone on the time-course of tubal ovum transport in rabbits. Am. J. Obstet. Gynecol. 12o, 299-3o8 (1974a)

PAUERSTEIN, C.J. and C.A. EDDY: The role of the oviduct in reproduction: Our knowledge and our ignorance. J. Reprod. Fertil. 55, 223-227 (1979)

PAUERSTEIN, C.J., B.D. FREMMING, B.J.HODGSON and J.E. MARTIN: The promise of pharmacologic modification of ovum transport in contraceptive development. Am. J. Obstet. Gynecol. 116, 161-166 (1973)

PAUERSTEIN, C.J., B.D. FREMMING and J.E.MARTIN: Estrogen-induced tubal arrest of ovum. Antagonism by alpha adrenergic blockade. Obstet. Gynecol. 35, 671-675 (197o a)

PAUERSTEIN, C.J., B.D. FREMMING and J.E.MARTIN: Influence of progesterone and alpha adrenergic blockade upon tubal transport of ova. Gynecol. Invest. 1, 257-267 (197o b)

PAUERSTEIN, C.J.,B.J.HODGSON, B.D.FREMMING and J.E.MARTIN: Effects of sympathetic denervation of the rabbit oviduct on normal ovum transport and on transport modified by estrogen and progesterone. Gynecol. Invest. 5, 121-132 (1974 b)

PAUERSTEIN,C.J.,B.J. HODGSON, R.J. YOUNG, M.L. CHATKOFF and C.A. EDDY: Use of radioactive microspheres for studies of tubal ovum transport. Am. J. Obstet. Gynecol. 122, 655-662 (1975)

PETERSON, E.P., J.R. MUSICH and S.J. BEHRMAN: Uterotubal implantation and obstetric outcome after previous sterilization. Am. J. Obstet. Gynecol. 128, 662-667 (1977)

POLIDORO, J.P., G.R. HOWE and D.L. BLACK: The effects of adrenergic drugs on ovum transport through the rabbit oviduct. J. Reprod. Fertil.35, 331-337 (1973)

PORTNOW,J., A. TALO and B.J. HODGSON: A random walk model of ovum transport. Bull. Math. Biol. 39, 349-357 (1977)

SHERIDAN, A.H., P.Y. TAM, R.J. ADAMS and R.J. BLANDAU: An analysis of the mechanisms of egg transport in the ampulla of the rabbit oviduct. Gynecol. Invest. 7, 3o6-32o (1976)

SIEGLER, A.M., V.KONTOPOULOS and C. FU WANG: Prevention of postoperative adhaesions in rabbits with Ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. Fertil. Steril. 34, 46-49 (198o)

SIEVERS, S. und M. ECKERT: Adhäsionsprophylaxe in der operativen Gynäkologie. Fortschr. Med. 99, 27-3o (1981)

STEGNER, H.E.: Über Reservesubstanzen und nutritive Beziehungen der Säugereizelle während der Blastogenese. Archiv f. Gynäkologie 2o2,255-259 (1965)

STONE, S.L. and C.E. HAMNER: Hormonal and regional influences of the oviduct on the development of rabbit embryos. Biol. Reprod. 16, 638-646 (1977)

SWOLIN, K.: Beiträge zur operativen Behandlung der weiblichen Sterilität. Experimentelle und klinische Studien (Habilitationsschrift). Acta Obstet. Gynecol. Scand. (Suppl. 4) 46, 1-2o (1967)

TALO, A.: Electric and mechanical activity of the rabbit oviduct in vitro before and after ovulation. Biol. Reprod. 11, 335-345 (1974)

TALO, A.: Amplitude variation of the pressure cycles in and between segments of the rabbit oviduct in vitro. Biol. Reprod. 13, 249-254 (1975)

TALO, A. and J. BRUNDIN: Muscular activity in the rabbit oviduct: A combination of electric and mechanic recordings. Biol. Reprod. 5, 67-77 (1971)

THIBAULT, C.: Physiology and physiopathology of the Fallopian tube. Intern. J. Fertil. 17, 1-13 (1972)

VERHOVEN, H. and D.LOTT: Impairment of ovulatory function after tubal microsurgery. J. Reprod. Med. In press.

WESTMAN, A.: Studies of the function of the Fallopian tube. Intern. J. Fertil. 4, 2o1-2o7 (1959)

WINSTON, R.M.L.: Microsurgical reanastomosis of the rabbit oviduct and its functional and pathological sequelae. Brit. J. Obstet.Gynecol. 82, 513-522 (1975)

WINSTON, R.M.L.: Microsurgical tubocornual anastomosis for reversal of sterilization. Obstet. Gynecol. Surv. 32, 623-625 (1977)

WINSTON, R.M.L.: Microsurgery of the Fallopian tube: from fantasy to reality. Fertil. Steril. 34, 521-53o (198o)

WINSTON, R.M.L., Ch. FRANTZEN and C.OBERTI: Oviduct function following resection of the ampullary-isthmic junction (abstr.). Fertil. Steril. 28, 284 (1977)

WINSTON, R.M.L. and J.C. Mc CLURE BROWNE: Pregnancy following autograft transplantation of Fallopian tube and ovary in the rabbit. Lancet 2, 494-495 (1974)

YAMADA, F.: Studies on the ciliary movements of the oviduct. Jap. J. Physiol. 2, 194-197 (1952)

ZIMMERMANN, W.: Untersuchungen über den Ort der Besamung transplantierter und nicht transplantierter Kaninchenеier. Verh. dtsch. Zool. Ges. Münster (Westf.) 1959. Zool. Anz. 23 Suppl. 91-99 (196o)

Lebenslauf

Am 20. August 1954 wurde ich als erstes von drei Kindern des Diplom-Kaufmanns Walter Fischer und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Loggen in Duisburg geboren.
Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Duisburg-Buchholz und wechselte Ostern 1964 auf das Neusprachliche Gymnasium in Düsseldorf-Kaiserswerth über, wo ich im April 1973 die Reifeprüfung bestand.
Vom Sommersemester 1974 bis zum Wintersemester 1980/81 studierte ich an der Universität Düsseldorf Humanmedizin. Im Sommersemester 1976 legte ich dort die Ärztliche Vorprüfung ab. Ein Jahr später folgte dann der erste und im Sommersemester 1979 der zweite Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Von 1979 bis 1980 absolvierte ich an den Städtischen Krankenanstalten Krefeld das Praktische Jahr. Am 10. April 1980 legte ich den schriftlichen und am 15. April 1980 den mündlichen Teil des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung ab.
Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 30. Mai 1980.